



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Pediatria

Acidente Vascular Cerebral e Doença Falciforme em Idade Pediátrica

José Miguel França Rodrigues

JULHO'2017



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Pediatria

Acidente Vascular Cerebral e Doença Falciforme em Idade Pediátrica

José Miguel França Rodrigues

Orientado por:

Dr^a Alexandra Dias

JULHO'2017

Resumo

O acidente vascular cerebral (AVC) é uma frequente causa de morbilidade e mortalidade em crianças e adolescentes com doença falciforme (DF). A incidência de AVC na DF é de aproximadamente 11% aos 18 anos de idade. Nas últimas duas décadas houve avanços significativos na compreensão da fisiopatologia, dos factores de risco e do papel das estratégias preventivas. Na DF, a anemia, leucocitose, reticulocitose, hipertensão arterial e história de síndrome torácico agudo e AVC silencioso são factores de risco estabelecidos para AVC. Os AVCs sintomáticos resultam tipicamente de macrovasculopatia, afectando a porção intracraniana das artérias carótidas internas e as porções proximais das artérias cerebrais médias e anteriores. A macrovasculopatia pode ser identificada através de velocidades de fluxo sanguíneo elevadas no doppler transcraniano. As células falciformes contribuem para a patogénese do AVC através de uma adesão aumentada ao endotélio vascular e hemólise, resultando na activação das células endoteliais, num estado de hipercoagulabilidade e na desregulação do tónus vascular. Outros mecanismos incluem anemia, aumento do fluxo sanguíneo cerebral, resposta inflamatória e diminuição da biodisponibilidade do óxido nítrico. A maioria dos eventos primários de AVC podem ser prevenidos por rastreio anual por doppler transcraniano, entre os 2 e 16 anos de idade, associado a um programa transfusional quando são detectadas velocidades de fluxo sanguíneo de risco. No entanto, as transfusões eritrocitárias crónicas estão associadas a complicações, como aloimunização, sobrecarga de ferro e risco infeccioso. Num certo grupo de pacientes com DF, sob um regime de transfusões eritrocitárias para prevenção primária de AVC, a hidroxycarbamida é uma alternativa viável às transfusões crónicas. Depois de um AVC, transfusões eritrocitárias crónicas são fortemente recomendadas de modo a prevenir a recorrência do AVC. Também abordamos o papel da hidroxycarbamida na prevenção secundária do AVC. O principal objectivo desta revisão é sumarizar o conhecimento actual acerca da epidemiologia, factores de risco, fisiopatologia, assim como, a evidência actual acerca da prevenção do AVC em crianças e adolescentes com DF.

Palavras-chave: doença falciforme, acidente vascular cerebral

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML

Abstract

Stroke is a significant cause of morbidity and mortality in children and with sickle cell disease (SCD). The incidence of stroke in SCD is approximately 11% by 18 years of age. The recent two decades have witnessed tremendous advancements in understanding the pathophysiology of stroke, risk stratification of children and the role of timely preventative interventions. Anemia, leucocytosis, reticulocytes, hypertension, and history of acute chest syndrome and silent infarction are well-documented risk factors for stroke in SCA. Overt strokes are typically due to large-artery vasculopathy affecting the intracranial internal carotid arteries or proximal anterior or middle cerebral arteries. Macrovasculopathy is well detected by abnormally high velocities on transcranial doppler. The sickled red blood cell can contribute to the pathogenesis of stroke via abnormal adherence to the vascular endothelium and by hemolysis, which results in endothelial cell activation, a hypercoagulable state, and alterations in vasomotor tone. Other mechanisms include anemia, high resting cerebral blood flow, inflammatory response and decreased nitric oxide bioavailability. Most primary stroke events can be prevented by annual transcranial doppler screening, from 2 to 16 years of age, and providing chronic blood transfusion when this investigation shows elevated blood-flow velocities. However, chronic red cell transfusion programmes are associated with known secondary effects, including, erythrocyte alloimmunization, iron overload and infectious risks. For a subset of children with SCD on chronic transfusion for primary stroke prophylaxis, hydroxycarbamide is a viable alternative to indefinite transfusions. After a stroke, chronic blood transfusion is strongly recommended to prevent a recurrent stroke. We also discuss the role of hydroxycarbamide in secondary stroke prevention. The main goal of this review is to summarize our current understanding of the epidemiology, risk factors, pathophysiology as well the current evidence about stroke prevention in children with sickle cell disease.

Key words: sickle cell disease, stroke

Índice

| | |
|--|----|
| Lista de símbolos e abreviaturas | 7 |
| 1. Introdução | 8 |
| 2. Incidência | 10 |
| 3. Factores de risco | 11 |
| 3.1 AVC isquémico e hemorrágico | 11 |
| 3.2 AVC isquémico | 12 |
| 3.3 AVC hemorrágico..... | 13 |
| 3.4 Factores genéticos..... | 14 |
| 4. Fisiopatologia | 15 |
| 4.1 Polimerização da hemoglobina..... | 16 |
| 4.2 Aumento do fluxo sanguíneo cerebral | 17 |
| 4.3 Lesão de isquémia-reperfusão | 19 |
| 4.4 Adesão vascular e inflamação | 20 |
| 4.5 Hemólise e óxido nítrico..... | 20 |
| 4.6 Hipercoagulabilidade..... | 21 |
| 5. Prevenção secundária | 22 |
| 5.1 Transfusões eritrocitárias..... | 24 |
| 5.1.1 Prevenção secundária do AVC silencioso..... | 26 |
| 5.1.2 Descontinuação da profilaxia transfusional | 26 |
| 5.1.3 Complicações associadas às transfusões crónicas..... | 27 |
| 5.1.4 Transfusão simples vs transfusão-permuta..... | 28 |
| 5.1.4 Alternativa às transfusões..... | 29 |
| 5.2 Hidroxicarbamida | 30 |
| 5.2.1 Mecanismo de acção | 30 |
| 5.2.2 Recomendação no tratamento da DF em idade pediátrica | 31 |
| 5.2.3 Hidroxicarbamida na prevenção secundária do AVC | 32 |
| 6. Prevenção primária | 34 |
| 6.1 Estratificação do risco de AVC pelo doppler transcraniano | 34 |
| 6.1.1 Evidência científica | 35 |
| 6.1.2 Grupos de risco definidos pelo doppler transcraniano e recomendações | 36 |
| 6.1.3 Limitações do doppler transcraniano | 38 |
| 6.2 Outros exames na identificação do risco de AVC | 39 |
| 6.3 Transfusões eritrocitárias..... | 40 |

| | |
|--|-----------|
| 6.3.1 Prevenção primária do AVC silencioso | 42 |
| 6.3.2 Descontinuação da profilaxia transfusional | 42 |
| 6.4 Hidroxicarbamida | 43 |
| 7. Conclusões e perspectivas futuras | 46 |
| 8. Agradecimentos | 48 |
| 9. Bibliografia | 49 |

Lista de símbolos e abreviaturas

α – alfa
 β – beta
 γ – gama
ACA – Artéria Cerebral Anterior
ACI – Artéria Carótida Interna
ACM – Artéria Cerebral Média
AIT – Acidente Isquémico Transitório
Angio-RM – Angiografia por Ressonância Magnética
AVC – Acidente Vascular Cerebral
cm/s – centímetros por segundo
CSSCD – *Cooperative Study of Sickle Cell Disease*
DTC – Doppler transcraniano
EUA – Estados Unidos da América
FDA – *Food and Drug Administration*
Hb – Hemoglobina
HbC – Hemoglobina C
HbF – Hemoglobina Fetal
HbS – Hemoglobina S
HbSS – Genótipo homozigoto para hemoglobina S
HbS/ β^0 talassemia – Genótipo duplo heterozigótico para hemoglobina S e β^0 talassemia
HbS/ β^+ talassemia – Genótipo duplo heterozigótico para hemoglobina S e β^+ talassemia
HbSC – Genótipo duplo heterozigótico para hemoglobina S e hemoglobina C
HC – Hidroxicarbamida
ICAM-1 – molécula de adesão intercelular-1
IL-4R – receptor de interleucina 4
IL-10 – interleucina 10
LDH – *Lactate dehydrogenase* – desidrogenase láctica
MSH – *Multicenter Study for Hydroxyurea* (MSH)
RMN – Ressonância Magnética Nuclear
SIT – *The Silent cerebral Infarct Transfusion*
SpO₂ – Saturação de oxigénio periférica
STA – Síndrome Torácico Agudo
STOP-1 – *Stroke Prevention Trial in Sickle Cell Anemia*
SWiTCH – *Stroke With Transfusions Changing to Hydroxyurea* (SWiTCH)
TAMMV – Time-Average Mean of Maximum Velocity
TC – Tomografia Computorizada
TNF- α – factor de necrose tumoral alfa
TWiTCH – *TCD With Transfusions Changing to Hydroxyurea*
VCAM-1 – Molécula de adesão celular-vascular-1

1. Introdução

A doença falciforme (DF) é uma doença genética hereditária autossómica recessiva, causada por uma mutação no gene da β -globina (levando à substituição de um aminoácido hidrofílico (glutamato) por um aminoácido hidrofóbico (valina) na superfície da cadeia da β -globina). Surge assim uma hemoglobina anormal, designada por hemoglobina S ($\alpha_2\beta_2^{6 \text{ Glu} \rightarrow \text{Val}}$). Como o resíduo de valina interage com sítios complementares adjacentes das cadeias de globina, a hemoglobina S tem tendência a polimerizar reversivelmente quando desoxigenada, formando uma rede gelatinosa de polímeros fibrosos que enrijecem a membrana eritrocitária, aumentam a sua adesividade e causam desidratação do eritrócito (em virtude da saída de potássio e influxo de cálcio). Estas alterações também modificam a morfologia discoide do eritrócito para diversos formatos, dos quais o mais conhecido é o formato de foice, originando o nome falciforme. Estas células falciformes, devido à sua reduzida deformabilidade e maior adesão celular, desencadeiam episódios de vaso-oclusão microvascular, hemólise, anemia e vasculopatia arterial, responsáveis pela maioria das complicações agudas e crónicas da doença, afectando múltiplos sistemas orgânicos, incluindo o sistema nervoso central (SNC). Estas complicações incluem crises álgicas osteoarticulares, priapismo, síndrome torácico agudo (STA), sequestro esplénico, hipertensão pulmonar, acidente vascular cerebral (AVC), entre outras.^{1,2}

A DF tem um espectro variado de génotipos. Para além da homozigotia para a hemoglobina S (HbSS) existem situações de heterozigotia com outras hemoglobinopatias hereditárias que envolvem a β -globina, com diferente distribuição geográfica e com relevância clínica. As principais são: HbS/ β^0 talassemia, heterozigotia formada por hemoglobina S e β -talassémia, sem produção de hemoglobina A e fenotipicamente semelhante à HbSS; heterozigotia formada por hemoglobina S e hemoglobina C ($\alpha_2\beta_2^{6 \text{ Glu} \rightarrow \text{Lys}}$), apresentando um fenótipo de gravidade intermédia e HbS/ β^+ talassemia, com quantidades de hemoglobina A intra-eritocitárias significativas, com fenótipo de menor gravidade.³

A DF é uma das doenças genéticas mais difundidas.⁴ A distribuição global deve-se à pressão selectiva exercida em regiões que no passado, ou ainda actualmente, são endémicas para a malária, visto que a heterozigotia (HbSA), geralmente assintomática,

confere protecção para a malária e à migração. Em Portugal, como na restante Europa e Estados Unidos da América, apresenta uma distribuição geográfica heterogénea, com *bolsas demográficas* de alta prevalência.^{1,5}

O acidente vascular cerebral (AVC) é uma das complicações mais graves da DF. É responsável por 20% dos casos de mortalidade entre estes pacientes.⁶ Em idade pediátrica a DF é responsável por 39% dos casos de AVC.⁷

Apesar da história natural do AVC associado à DF estar bem descrita⁸, a fisiopatologia inerente a esta complicação não está completamente compreendida.⁹ Também não estão bem estabelecidos os factores de risco para o AVC na DF.⁷ Como a DF apresenta uma grande variabilidade clínica entre pacientes, especialmente em idade pediátrica, compreender a fisiopatologia e os factores de risco associados ao AVC nesta doença é de elevada importância. Sem qualquer medida preventiva, cerca de 11% dos pacientes até aos 18 anos de idade desenvolvem AVC.⁶ Prever com eficácia quais os pacientes que irão desenvolver AVC e instituir estratégias preventivas aos mesmos, permite reduzir essa elevada incidência. Focaremos as páginas seguintes ao AVC na DF em idade pediátrica, com especial atenção à compreensão dos seus factores de risco, da sua fisiopatologia e da sua prevenção.

2. Incidência

A DF é a doença genética que mais predispõe para AVC em idade pediátrica, sendo responsável por 39% dos casos de AVC nesta idade.⁷ Já em 1978, Powars e colegas reportaram uma elevada incidência desta grave complicação em crianças com DF.⁸ Desde então, a maior fonte de informação acerca da epidemiologia proveio do “*Cooperative Study of Sickle Cell Disease*” (CSSCD), um estudo multicêntrico prospectivo que acompanhou 4082 pacientes de DF entre 1978 e 1988, com o objetivo de estudar a história natural da doença. Foi estimado que, até aos 18 anos, 11% dos pacientes com DF têm um AVC sintomático.⁶ Assim, as crianças e adolescentes com DF apresentam um risco 221 vezes superior de desenvolver AVC, quando comparadas com indivíduos nesta faixa etária sem a doença.¹⁰

A incidência de um primeiro episódio de AVC é maior na primeira década de vida: entre os 2 e os 5 anos, a incidência anual é de 1%, e entre os 6 e 9 anos, de 0,79% por ano. Antes dos 24 meses o risco de AVC é menor, ocorrendo em apenas 0.13% dos pacientes,¹¹ provavelmente devido, em grande parte, ao papel protector da hemoglobina fetal (HbF).¹²

A grande maioria dos AVCs sintomáticos em idade pediátrica é do tipo isquémico, representando cerca de 75%, sendo que os hemorrágicos são mais frequentes próximo da idade adulta.¹³ A mortalidade é de 7% nos AVCs isquémicos e de 30% nos hemorrágicos.

De salientar também a enorme taxa de recorrência quando não é instituída qualquer medida de prevenção secundária, particularmente elevada em idade pediátrica, ocorrendo em cerca de 67% dos pacientes. Cerca de 70% dos AVCs secundários manifestam-se dentro de três anos.¹⁴

Com o advento das estratégias de prevenção primária e secundária, que serão abordadas posteriormente, esta taxa de recorrência diminuiu substancialmente, e a incidência do AVC até aos 18 anos decresceu 10 vezes, passando de 11% para apenas 1%.¹⁵

3. Factores de risco

Embora todos os pacientes com DF (genótipo HbSS) partilhem a mesma mutação genética, o seu fenótipo clínico é altamente variável e muito difícil de prever.

O doppler transcraniano (DTC), através da medição da velocidade do fluxo sanguíneo nas artérias intracranianas de grande calibre, constitui uma técnica não invasiva muito útil na determinação do risco de AVC num paciente com DF.¹⁶ Devido à importância deste método na prevenção do AVC em idade pediátrica, será abordado posteriormente no tópico de prevenção.

Vários estudos têm sido realizados para tentar estabelecer factores de risco ou, inversamente, protetores ao desenvolvimento de AVC em indivíduos com DF. Alguns factores de risco estão especificamente associados ao AVC isquémico ou ao AVC hemorrágico enquanto outros são comuns a ambos.

3.1 AVC isquémico e hemorrágico

Os factores clínicos e laboratoriais que mais influenciam o risco do desenvolvimento e progressão de vasculopatia cerebral e consequentemente de AVC são: os níveis baixos de hemoglobina total e elevados de reticulócitos e leucócitos durante a fase estável da doença, a hipertensão arterial sistólica e o nível elevado de LDH.^{4,6,12,17} A detecção de lesões cerebrais na ressonância magnética nuclear (RMN) compatíveis com AVC silencioso prévio é descrita como sendo o factor de risco independente mais fortemente associado ao desenvolvimento de um AVC sintomático futuro, com o aumento do risco em 14 vezes.⁷ O nível elevado de HbF constitui um factor protector.¹² Esta evidência está na base de terapêuticas que aumentam o nível de HbF, que serão abordadas posteriormente.

Vários estudos demonstraram que a reticulocitose durante os primeiros meses de vida (2 a 6 meses) é um forte preditor de complicações graves da DF.^{18,19} Nesta idade, a reticulocitose é o maior factor preditivo de um AVC futuro. Por cada aumento percentual unitário dos reticulócitos, o risco médio de AVC aumenta 1.3%. Esta relação acontece não só pela reticulocitose estar directamente associada a uma taxa mais elevada de hemólise, sendo prognóstico de uma forma de doença mais severa, mas

também pelos reticulócitos em níveis elevados contribuírem directamente para o desenvolvimento e progressão da vasculopatia cerebral, através da expressão de moléculas de adesão endotelial. A lesão endotelial induzida pelos reticulócitos pode ser a primeira etapa, numa série de eventos fisiopatológicos que culminam na vasculopatia das artérias cerebrais de crianças com DF.²⁰ Outros estudos demonstraram que a reticulocitose é também um factor de risco para AVC em crianças com DF em idade mais avançada.²¹

A anemia severa está associada a maior risco de AVC. No entanto, não se verifica uma diminuição consistente desse risco com o aumento de concentração de hemoglobina em crianças com DF, o que limita a utilização deste factor para estratificação do risco de AVC.¹⁹

A hipertensão arterial em crianças e adolescentes com DF é difícil de classificar pois, no geral, este grupo de pacientes apresenta níveis de pressão arterial mais baixos comparativamente a crianças com níveis de hemoglobina normais.²² Assim, os valores da pressão arterial de uma criança com DF deve ser considerada em relação aos valores deste grupo de doentes. Uma pressão arterial relativa elevada pode ser um mecanismo compensatório em resposta à diminuição da perfusão cerebral. Assim, pode constituir um factor indicativo de vasculopatia cerebral e AVC.¹⁷

3.2 AVC isquémico

O estudo “*Cooperative Study of Sickle Cell Disease*” (CSSCD) estabeleceu vários factores de risco para o AVC isquémico. Numa análise multivariada, os dois maiores factores de risco para o AVC isquémico estavam associados com a gravidade da doença: AVC ou acidente isquémico transitório (AIT) prévio e ocorrência de um episódio de Síndrome Torácico Agudo (STA) nas duas semanas precedentes. A frequência de episódios de STA foi também independentemente associada ao AVC isquémico.⁶ Outros factores predisponentes para o AVC isquémico são a hipoxemia e infecção aguda.

Crianças e adolescentes com DF e SaO₂ média inferior a 96% apresentam um maior risco para AVC isquémico.^{10,23} Esta saturação pode ser devida à HbS e à fisiopatologia da própria doença (que leva ao desvio para a direita da curva de

dissociação oxigénio-hemoglobina²⁴), ou a factores desencadeadores de hipoxemia. Recentemente, Sommet e colegas demonstraram que o número de anos com obstrução das vias aéreas superiores ou inferiores é um factor independente para vasculopatia cerebral em crianças e adolescentes com DF.¹² Previamente já tinha sido reportado que crianças com DF e apneia obstrutiva do sono apresentam um risco aumentado para AVC isquémico.⁷ Este é um factor de risco que pode ser modificável pelo tratamento da causa subjacente.

As infecções agudas podem desencadear AVC isquémico na DF pelo aumento da viscosidade sanguínea, leucocitose, febre, desidratação, aumento da necessidade cerebral de oxigénio e lesão vascular directa. Estas estão associadas ao AVC isquémico, mesmo em crianças sem DF, sendo esta uma área actual de investigação científica. Particularmente em crianças com DF, há uma clara relação entre meningite bacteriana e AVC isquémico. A meningite bacteriana com AVC subsequente é muito menos frequente em crianças com DF vacinadas contra *S. pneumoniae* e *H. influenzae* b e que cumprem profilaxia com penicilina.¹⁷

3.3 AVC hemorrágico

O estudo CSSCD também identificou os factores de risco para AVC hemorrágico. Para além de factores comuns ao AVC isquémico (nível baixo de hemoglobina e elevado de leucócitos durante a fase estável da doença) a idade foi identificada como factor de risco para AVC hemorrágico. Este é mais frequente em adolescentes e adultos.⁶ Um estudo multicêntrico caso-controlo retrospectivo, verificou vários factores de risco associados ao AVC hemorrágico: transfusão sanguínea nas duas semanas anteriores, frequência elevada de internamentos hospitalares devido a crises álgicas no ano anterior, tratamento com corticosteroides e anti-inflamatórios não-esteroides nas duas semanas anteriores e aneurismas cerebrais.²⁵

3.4 Factores genéticos

O genótipo da DF é o principal determinante genético do risco para AVC. Os genótipos HbSS e HbS/ β^0 talassemia estão associados a um maior risco de AVC, seguido do HbSC, enquanto o HbS/ β^+ talassemia está associado ao menor risco.⁶

A co-herança de α -talassemia com DF é um factor protector para AVC pois leva ao aumento do nível de hemoglobina. Num estudo de 300 pacientes com DF, a α -talassemia estava presente em 20% dos pacientes que desenvolveram AVC e em 38% dos que não tiveram esta complicação.²⁶ α -talassemia é também um factor protector para vasculopatia cerebral.¹²

A heterogeneidade fenotípica observada na DF está também associada a outros factores genéticos. A existência de factores de risco genéticos foi postulada pela evidencia, em vários estudos, da maior prevalência de AVC entre irmãos com DF. A história de AVC em um irmão constitui um factor de risco.⁷

Vários estudos retrospectivos de associação genética têm identificado polimorfismos associados ao AVC em crianças e adolescentes com DF. Genes relacionados com o processo de inflamação, resposta imune, adesão endotelial e coagulação têm sido identificados como potenciais candidatos. No entanto, muitos dos polimorfismos não foram validados em coortes independentes.²⁷ Um menor risco para AVC na DF está associado a polimorfismos em genes que codificam uma proteína associada ao complexo de Golgi (*GOLGB1*), a adenilil ciclase 9 (*ADCY9*) e uma proteína transmembranar (*ENPP1*). Factores genéticos associados a um maior risco para AVC incluem polimorfismos de genes que codificam a anexina A2 (*ANXA2*) o receptor da tirosina quinase TIE-2 (*TEK*) e o receptor beta III do TGF (*TGFBR3*).^{27,28} A significância fisiopatológica e clínica destes polimorfismos continua por ser determinada.

Esta é uma área importante área de investigação pois pode ajudar a melhor compreender a fisiopatologia da vasculopatia cerebral na DF, descobrir novos alvos terapêuticos e providenciar um painel de biomarcadores que possam ser usados para melhor definir o risco individual de AVC.

4. Fisiopatologia

A vasculopatia cerebral na DF é complexa, multifactorial e ainda não completamente compreendida. Esta inicia-se nos primeiros anos de vida - muito antes das crianças ou adolescentes apresentarem qualquer sinal ou sintoma, já possuem alterações nos vasos intracranianos.²⁹

Inicialmente pensava-se que o mecanismo na base dos AVCs na DF era oclusão do lúmen de pequenos vasos por agregados de células falciformes. Estudos mais recentes, através de exames imagiológicos ou anatomo-patológicos, têm demonstrado uma etiologia centrada na macrovasculopatia de grandes artérias intracranianas. Em poucos casos os eventos são devidos ao acometimento de pequenos ramos corticais.⁹

Vários factores inerentes à DF, como a adesão aumentada dos eritrócitos ao endotélio, activação endotelial, resposta inflamatória, eventos de isquémia-reperfusão, estado de hipercoagulabilidade, hemólise e desregulação do tónus vascular contribuem para a constante lesão endotelial, provocando vasoconstrição, hiperplasia da camada íntima e média, ruptura da lâmina elástica interna e formação de um trombo sobreposto, levando à estenose e oclusão progressiva das grandes artérias cerebrais. Estes mecanismos associados aos factores hemodinâmicos, que acometem a vasculatura cerebral na DF, eventualmente resultam numa restrição do fluxo sanguíneo a uma área cerebral, abaixo de um limiar crítico de demanda por oxigénio, surgindo assim o AVC. Os AVCs na DF não são, portanto, primariamente de causa embólica, mas sim da conjugação de mecanismos hemodinâmicos e de estenose vascular.^{10,30} Cada um destes mecanismos será abordado com maior pormenor.

Exames anatomo-patológicos confirmam esta macrovasculopatia arterial, mostrando frequentemente espessamento da íntima e da média com proliferação de fibroblastos e células musculares lisas, fragmentação da lâmina elástica interna, deposição de fibrina, achados indicativos de inflamação e trombose. Também estão descritos focos de atrofia e fibrose da camada média arterial.³¹ Estas áreas enfraquecidas são propensas para aneurismas. Foi levantada a hipótese de que, os mesmos mecanismos fisiopatológicos que originam estenose, podem promover o enfraquecimento da parede arterial e formação de aneurismas, observados em muitos pacientes com DF.¹³

As áreas mais comumente afectadas pelos AVCs isquémicos são os lobos frontais e parietais.³¹ Este facto está em concordância com os achados nas angiografias, em que as estenoses arteriais se localizam predominantemente na artéria carótida interna (ACI), cerebral média (ACM) e cerebral anterior (ACA), surgindo em cerca de 80% das angiografias de pacientes de DF. Particularmente, a porção distal da ACI (supraclinoideia) e as porções proximais da ACM e ACA são as mais afectadas.^{11,32} A tortuosidade da porção supraclinoideia da ACI e o facto de formar uma bifurcação, pode explicar o motivo deste ser o segmento mais afectado.¹⁰ Recentemente, alguns estudos reportaram uma associação entre vasculopatia da porção extracraniana da ACI e risco aumentado de AVC em pacientes com DF. Estudos prospectivos são necessários para determinar se crianças com DF devem ser rastreadas para vasculopatia extracraniana.^{9,17}

Num estágio avançado de vasculopatia, pode surgir um padrão semelhante à doença de moyamoya, em que há desenvolvimento de circulação colateral de modo a compensar a estenose de um vaso principal. A doença de moyamoya e a DF apresentam um paralelismo, com um risco elevado de AVC isquémico numa primeira fase da doenças e um risco de AVC hemorrágico mais significativo numa fase mais avançada, possivelmente devido à ruptura de um vaso colateral dilatado.¹¹ A presença deste padrão de circulação colateral pode levar a um risco aumentado de AVC, independentemente das estratégias transfusionais crónicas.⁹

Já os aneurismas, surgem principalmente em adultos, nas artérias cerebrais posteriores, basilares e vertebrais.¹³

4.1 Polimerização da hemoglobina

A polimerização da hemoglobina S é o evento primário e central de toda a fisiopatologia da DF, sem o qual o fenótipo da doença não seria expresso. Esta polimerização reversível depende da concentração intra-eritrocitária de HbS e de HbF, do grau de desoxigenação da célula e do pH. A formação de polímeros de HbS tem consequências múltiplas na membrana do eritrócito, transformando o eritrócito numa célula em forma de foice, sem elasticidade, e aumentando a expressão de moléculas de adesão. Tais anomalias provocam episódios de vaso-oclusão microvascular e destruição prematura dos eritrócitos, quer por as células falciformes estarem muito mais

vulneráveis ao stress mecânico, quer por serem destruídas pelo baço, resultando em anemia hemolítica.³³ O tempo médio de vida de um eritrócito normal é de 120 dias, sendo reduzido para 16 dias no caso das células falciformes.⁴ Além disso, as suas membranas apresentam uma expressão aumentada de moléculas de adesão.³⁴

Assim, as células falciformes contribuem para a patogénese do AVC através de uma adesão endotelial aumentada e hemólise, que resulta numa activação das células endoteliais, na produção de factores inflamatórios, num estado de hipercoagulabilidade e em alterações do tónus vascular.¹⁰

A falciformação maciça aguda pode mesmo ser o evento final que provoca o AVC, no contexto de uma vasculopatia cerebral avançada.³⁵

4.2 Aumento do fluxo sanguíneo cerebral

Adams e colegas demonstraram que velocidades elevadas de fluxo sanguíneo na artéria cerebral média e porção terminal da artéria carótida interna, aferidas pelo doppler transcraniano, estão fortemente associadas ao risco aumentado de AVC na DF.³⁶ Esta medição da velocimetria da circulação intracraniana pelo doppler transcraniano é o método de eleição para a estratificação do risco de um primeiro evento de AVC em crianças e adolescentes com DF.

Este aumento da velocidade do fluxo sanguíneo pode dever-se a dois mecanismos: estenose da artéria onde é efectuada a medição e/ou aumento do fluxo sanguíneo cerebral.

Inicialmente foi considerado que a velocidade elevada do fluxo estava apenas relacionada com a estenose arterial. No entanto, vários estudos demonstraram que o doppler transcraniano muitas vezes detecta velocidades elevadas, indicativas de risco de AVC, antes de haver estenose arterial evidente.⁹ Além disso, algumas crianças com velocidades elevadas no doppler transcraniano e uma angiografia sem alterações, desenvolvem AVC. Dopplers transcranianos anormais são prognósticos para AVC, mesmo na ausência de estenose cerebral. Esta evidência sugere que o aumento do fluxo sanguíneo cerebral precede a característica estenose das artérias de grande calibre e que este aumento está envolvido na fisiopatologia do AVC na DF.¹⁰

De facto, vários estudos demonstraram que o fluxo sanguíneo cerebral está aumentado em crianças com DF. Através de procedimentos de tomografia por emissão de positrões (PET) e inalação de xenon-133 verificou-se que o fluxo sanguíneo cerebral basal em crianças com DF é, em média, 1.5 vezes superior, varia inversamente com o grau de anemia e deve-se à dilatação das arteríolas cerebrais. Assim, entende-se porque a anemia severa é um dos maiores factores de risco para o AVC em crianças com DF.^{10,14}

A vasculatura cerebral possui mecanismos de autorregulação de modo a manter o fornecimento de oxigénio. A anemia crónica leva a uma vasodilatação adaptativa, aumentando o fluxo sanguíneo cerebral. No entanto, quanto maior o fluxo sanguíneo cerebral em repouso, menor é a capacidade de reserva cerebrovascular. O limite máximo da dilatação da vasculatura cerebral corresponde a uma taxa de perfusão tecidual de 200ml/100g/min, e este limite é claramente atingido em algumas crianças com DF. Há uma exaustão deste mecanismo compensatório.^{14,37} Portanto, eventos clínicos que requeiram um aumento adicional do fluxo sanguíneo cerebral, como a hipoxémia aguda no síndrome torácico agudo, uma infecção ou uma exacerbação aguda da anemia devido a, por exemplo, sequestro esplénico, podem levar à isquémia cerebral e ao AVC.³² Áreas a jusante de eventuais estenoses arteriais estão particularmente vulneráveis.

Observou-se também uma correlação importante entre a incidência do AVC em crianças com DF e a necessidade aumentada do fluxo sanguíneo cerebral. A substância cinzenta é, pelo menos, quatro vezes mais metabolicamente activa do que a substância branca. O rácio entre substância cinzenta/substância branca é maior entre os 2 e os 9 anos, atingindo o valor máximo entre os 6 e os 9 anos e decrescendo na segunda década de vida. As velocidades no doppler transcraniano espelham esta distribuição de idade, assim como a incidência de AVC nas crianças com DF, sugerindo que o fluxo sanguíneo cerebral aumentado pode ser o factor de risco chave para o AVC.

O fluxo sanguíneo aumentado pode também intervir directamente na vasculopatia cerebral. A dilatação da vasculatura cerebral, de modo a receber um maior fluxo, permite que a pressão arterial seja propagada mais distalmente na rede vascular. Este pode ser o motivo da pressão arterial sistólica elevada ser um factor de risco importante para o AVC na DF.¹⁰

A natureza do fluxo sanguíneo pode também estar envolvida no desenvolvimento de vasculopatia cerebral e estenose. Há propensão para remodelação vascular em zonas em que a parede está sujeita a tensões tangenciais elevadas. Nestas zonas, a hemodinâmica do fluxo promove no endotélio um estado pro-oxidativo, proliferativo e vasoconstritivo através da expressão ou activação continuada de: proteínas VCAM-1, molécula de adesão intercelular ICAM-1, endotelina-1 (EDN1), factor tecidual, moléculas inflamatórias, e através da diminuição da produção de óxido nítrico e diminuição dos níveis de glutathione. Pode ser este o motivo pelo qual, a zona supraclinoidea da ACI, que apresenta sinuosidade e forma uma divisão terminal, está particularmente propensa a estenose.⁹

4.3 Lesão de isquémia-reperfusão

A lesão tecidual que ocorre após a resolução da oclusão vascular foi caracterizada em múltiplos órgãos e é um factor limitante na utilização da terapêutica trombolítica no AVC.

A natureza oclusiva da DF, aliada à reversibilidade do fenómeno de falciformação dos eritrócitos, leva a que existam episódios recorrentes de isquemia e reperfusão. Esta lesão pós-isquémica tem um papel proeminente na patogénese da vasculopatia. Uma exposição temporária à hipóxia, seguida de reperfusão dos tecidos, leva à formação de radicais livres, provocando uma resposta inflamatória, com activação de factores de transcrição (NF- κ B), recrutamento de granulócitos, macrófagos e linfócitos, libertação de citocinas, do factor de agregação plaquetária e do factor de von Willebrand.^{10,34,38}

Origina-se um ciclo vicioso em que a vaso-oclusão causa lesão e isquémia, que resulta em inflamação, e o estado pro-inflamatório que caracteriza a doença promove a vaso-oclusão.³⁴

4.4 Adesão vascular e inflamação

A adesão das células falciformes ao endotélio, e a consequente activação e lesão do mesmo, é considerada por alguns estudos como um dos eventos iniciais na patogénese do AVC.³⁵

A força de adesão endotelial das células falciformes atinge níveis 20 vezes superiores. Esta adesão leva à activação endotelial, promovendo a libertação de factores de transcrição (NF- κ B), vasoconstritores (endotelina-1) e na expressão adicional de moléculas de adesão (VCAM-1, ICAM-1). A adesão endotelial em si, pode provocar lesão endotelial, levando à adesão de mais eritrócitos e à deposição de plaquetas e fibrina. Este ciclo de adesão e lesão endotelial leva à remodelação da arquitetura da parede vascular e à vasculopatia.¹⁰

Embora a adesão das células falciformes ocorra sobretudo na microcirculação, esta ocorre também em artérias de grande calibre, principalmente em zonas onde o fluxo sanguíneo é turbulento, como na porção terminal da ACI.^{9,10}

A DF apresenta também um forte carácter infamatório, evidenciado pela elevação da contagem de leucócitos, diminuição do seu tempo de semivida, activação anormal de granulócitos, monócitos e linfócitos e produção de citocinas como TNF- α e IL4.³⁸ Este estado pro-inflamatório estimula a lesão endotelial, a adesão de mais células sanguíneas e culmina na vasculopatia cerebral.⁹

Além disso, o aumento da activação leucocitária, provocado pelo estado de inflamação crónica da DF, leva a que um número significativo de leucócitos exiba um nível elevado de L-selectina, que promove a adesão endotelial. Estudos demonstraram que pacientes com DF e um nível elevado de L-selectina expressa nos linfócitos estão mais predispostos a AVC, reforçando a importância da inflamação e da anormal adesão vascular na fisiopatologia do AVC.⁹

4.5 Hemólise e óxido nítrico

Embora grande parte da hemólise na DF ocorra nos sinusóides esplénicos, cerca de 30% ocorre intravascularmente.¹⁰ A hemólise intravascular crónica leva à depleção de óxido nítrico através de três mecanismos: a hemoglobina plasmática reage com o

óxido nítrico originando nitrato e meta-hemoglobina; a hemólise liberta arginase, levando à depleção de L-arginina, um aminoácido essencial para a produção de óxido nítrico; ocorre ainda a formação de grupos heme livres, os quais levam à formação de espécies reactivas de oxigénio que consomem o óxido nítrico.⁹

A depleção de óxido nítrico origina vasoconstrição, agregação plaquetária, activação do endotélio e da cascata de coagulação. A sua depleção origina também *stress* oxidativo marcado, activando uma resposta inflamatória e levando à lesão vascular.^{31,39}

Desta forma, a hemólise intravascular contribui para a patogénese do AVC na DF. Este facto é corroborado pela evidência do sucesso da terapia de transfusão crónica na prevenção primária e secundária do AVC na DF. As transfusões diminuem os níveis de hemoglobina livre e de hemólise. Além disso, um nível elevado de lactato desidrogenase, um marcador de hemólise intravascular, está relacionado com velocidades elevadas no doppler transcraniano e com o risco de AVC.⁹

4.6 Hipercoagulabilidade

A formação de trombos está intimamente relacionada com a estenose de artérias intracranianas de grande calibre, observada em pacientes de DF que desenvolvem AVC, sugerindo que a activação do sistema de coagulação é significativa na patogénese do AVC.

Vários marcadores de coagulação e fibrinólise, incluindo o complexo trombina-antitrombina III, fragmento de activação da protrombina, D-dímeros e o complexo plasmina-antiplasmina, estão aumentados mesmo durante a fase estável da doença, com um aumento mais marcado durante as crises vaso-oclusivas. As concentrações de proteína C e S encontram-se diminuídas e níveis baixos estão associados ao AVC. Há também evidência de aumento de activação plaquetária.

Adicionalmente, foi documentada em pacientes com DF uma expressão aumentada de factor tecidual, um desencadeador do processo de coagulação, por monócitos e células endoteliais circulantes. A própria célula falciforme contribui para o estado pró-coagulante, através da exposição de fosfatidilserina na superfície celular, um cofactor essencial para a activação da protrombina. Factores pró-coagulantes como o factor de von Willebrand e o fibrinogénio também se encontram aumentados.^{7,9,10}

5. Prevenção secundária

Será abordada em primeiro lugar a prevenção secundária, uma vez que os estudos sobre esta foram o ponto de partida para a investigação das estratégias de prevenção primária.

Após a estabilização do doente, centramo-nos na prevenção da recorrência do AVC. Sem qualquer intervenção preventiva, o risco de recorrência de um AVC é muito elevado. Num estudo retrospectivo, Pegelow e colegas compararam a taxa de recorrência de AVC na presença e ausência de estratégias de prevenção e concluíram que, aos 50 meses, há recorrência de um novo episódio em cerca de 70% dos pacientes sem terapêutica preventiva.⁴⁰ O risco de recorrência é particularmente elevado dentro de três anos e em pacientes com idade inferior a 20 anos.⁸ Desde modo, é fundamental adoptar uma estratégia, a longo prazo, para a prevenção de um novo episódio de AVC.

Primeiro: na presença de um familiar dador compatível, deve ser considerado o transplante de medula óssea, sendo esta a única estratégia potencialmente curativa. Até à realização do transplante deve ser instituído um regime de transfusões eritrocitárias. Não existem, até à data, estudos que demonstrem a eficácia de transplante de medula óssea de um dador não familiar, na prevenção secundária do AVC.⁴¹ Na ausência de um dador familiar, a principal estratégia preventiva é a profilaxia transfusional crónica, com o objectivo de manter o nível de hemoglobina S inferior a 30%.⁴²

O advento das estratégias de prevenção do AVC na DF surgiu em 1976, quando Lusher e colegas demonstraram que transfusões sanguíneas periódicas diminuem significativamente o risco de recorrência do AVC em pacientes com DF.⁴³ Numerosos estudos subsequentes comprovaram esta eficácia da profilaxia transfusional na prevenção secundária do AVC, sendo actualmente a principal estratégia preventiva.⁴⁴

No entanto, apesar da eficácia das transfusões na redução do risco de recorrência de AVC, estas não previnem a progressão da vasculopatia cerebral em todas as crianças e adolescentes com DF. Estudos recentes, através da avaliação por angiografia por ressonância magnética (Angio-RM), demonstraram progressão de vasculopatia cerebral, incluindo novas estenoses e oclusões arteriais e formação e desenvolvimento de doença de moyamoya. Um estudo prospectivo demonstrou uma recorrência de 100% de AVCs, quando há progressão da vasculopatia cerebral. Os AVCs subsequentes ocorrem mesmo

quando os pacientes apresentam níveis de hemoglobina S abaixo de 30%, indicando que a profilaxia transfusional regular não previne completamente a lesão cerebral recorrente.⁴⁵ Com base nestes factos, é recomendada uma vigilância através de exame de ressonância magnética (RMN) e Angio-RM, sendo particularmente crucial nos primeiros 2 anos após o AVC. De realçar que, de modo a ter uma avaliação imagiológica de base mais fidedigna, para comparar com avaliações futuras, a RMN cerebral deve ser repetida entre 14 a 30 dias após o AVC, uma vez que a tomografia computadorizada (TC) ou RMN inicial podem não representar a total extensão da lesão cerebral.⁴¹ A vigilância por RMN e Angio-RM cerebral deve ser efectuada com uma periodicidade entre 1 a 2 anos.⁴⁵ A observação de novas lesões isquémicas na RMN ou de progressão da vasculopatia cerebral na Angio-RM, pode compelir à consideração por novas alternativas preventivas, como transplante experimental, cirurgia de revascularização cerebral ou aumentar a periodicidade das transfusões eritrocitárias.⁴¹ De acordo com o *Stroke Council's Scientific Statemen* da *American Heart Association (AHA)*, procedimentos cirúrgicos de revascularização cerebral estão indicados em crianças e adolescentes com DF que apresentam progressão da vasculopatia cerebral, apesar da adequada profilaxia transfusional.⁴ Estes procedimentos cirúrgicos estão particularmente indicados na doença de moyamoya.

A doença de moyamoya pode ser de origem idiopática ou secundária a doenças como a DF. Desenvolve-se devido à estenose da porção terminal da artéria carótida interna (ACI) e/ou das porções proximais das artérias cerebral anterior (ACA) e cerebral média (ACM), levando à proliferação e hipertrofia anormal de vasos colaterais que explicam a característica aparência angiográfica em “nuvem de fumo”. Entre 30% a 43% dos pacientes dos pacientes com DF e história de AVC apresentam imagens angiográficas compatíveis com doença de moyamoya, apoiando a recomendação de vigilância por Angio-RM após o AVC. Os doentes com doença de moyamoya apresentam um elevado risco de recorrência de AVC, independentemente das estratégias de prevenção transfusionais.^{46,47}

A profilaxia transfusional crónica, além de pouco prática em crianças, acarreta o risco de complicações, como a aloimunização, exposição a agentes infecciosos e sobrecarga de ferro.⁴⁸ Esta última complicação assume uma grande importância, uma vez que as transfusões são recomendadas para toda a vida.⁴⁹ Além disso, não há

evidência da sua eficácia na prevenção secundária do AVC hemorrágico.⁵⁰ Assim, surgiu a necessidade de novas estratégias preventivas. A hidroxycarbamida, um agente indutor de hemoglobina fetal, eficaz na prevenção de outras complicações da DF⁵¹ apresentava-se como a alternativa mais promissora. O papel da hidroxycarbamida na prevenção secundária do AVC será abordado posteriormente.

Outras medidas de prevenção incluem a exclusão de outras comorbilidades ou factores de risco associados ao AVC, como hipertensão arterial, diabetes, dislipidemia ou um estado de hipercoagulação devido a trombofilia hereditária ou síndrome dos anticorpos anti-fosfolipídicos. Adicionalmente, deve ser excluída a presença de um foramen oval patente e outros shunts cardíacos.⁴¹

De seguida são abordadas as duas principais estratégias preventivas de recorrência do AVC em crianças e adolescentes com DF, a transfusão eritrocitária e a hidroxycarbamida.

5.1 Transfusões eritrocitárias

Em 1976, Lusher e colegas reportaram que a recorrência do AVC em crianças com DF podia ser prevenida através de um regime mensal de transfusões sanguíneas.⁴³ Esta terapêutica demonstrou um benefício muito significativo na prevenção da recorrência do AVC, tendo sido alvo de numerosos estudos subsequentes, que comprovaram a sua eficácia.^{40,44,52,53} Com base em dados de estudos observacionais de longo prazo, a profilaxia transfusional reduz a recorrência de AVC de 70% para taxas entre 13% a 20%.^{43,48} Baseado nesta evidência, a profilaxia transfusional tornou-se na estratégia de referência para a prevenção secundária do AVC em crianças e adolescentes com DF.

As transfusões eritrocitárias contribuem para diminuição da recorrência do AVC através de vários factores. A anemia é um factor de risco independente para o AVC.³² Ao aumentar o nível de hemoglobina há uma optimização do fluxo sanguíneo cerebral, permitindo aumentar a capacidade de reserva cerebrovascular. Além disso, as transfusões permitem diminuir a percentagem de hemoglobina S através de duas formas: pela diluição ou substituição dos eritrócitos com hemoglobina S por eritrócitos com hemoglobina A e pela supressão da eritropoiese, diminuindo assim a produção de células falciformes e aumentando a percentagem de eritrócitos normais pois estes

possuem um tempo de vida superior. Há ainda um aumento do nível de SaO_2 entre 1% a 6%, permitindo uma maior oxigenação cerebral.⁵⁴

Como abordado anteriormente, a hemoglobina S e as células falciformes contribuem para o desenvolvimento e progressão da macrovasculopatia cerebral através de vários mecanismos que podem ser avaliados por biomarcadores de activação endotelial, proliferação de células vasculares, coagulação e isquémia cerebral. Estes biomarcadores estão significativamente diminuídos em pacientes que recebem transfusões eritrocitárias e essa diminuição está relacionada com a variação do nível de hemoglobina e da percentagem de hemoglobina S.⁵⁵

Os estudos sobre a transfusão na prevenção secundária do AVC visaram alcançar e manter o nível de hemoglobina S inferior a 30%, a concentração da hemoglobina pré-transfusão a aproximadamente 9 g/dL e a concentração pós-transfusão não superior a 10 g/dL, de modo a evitar um aumento significativo da viscosidade sanguínea. Estes limiares mantêm-se como a recomendação para a profilaxia após um AVC e são alcançados através de transfusões a cada três a seis semanas, dependendo do tipo de transfusão, da actividade eritropoiética do doente e da sua resposta à transfusão.^{42,46,50} A eficácia do programa transfusional deve ser avaliada periodicamente pela determinação da proporção de hemoglobina S por electroforese quantitativa da hemoglobina e também pela determinação da concentração da hemoglobina total. Os pacientes com DF não devem receber eritrócitos de dadores portadores do traço falciforme (heterozigóticos) uma vez que interfere com a quantificação dos valores endógenos de hemoglobina S e com o programa transfusional.

As crianças e adolescentes num programa de transfusão crónico devem continuar a realizar exames de vigilância para a prevenção de um novo AVC, incluindo doppler transcraniano que será abordado na prevenção primária, RMN e Angio-RM (apesar da profilaxia transfusional regular pode ocorrer progressão da vasculopatia cerebral e AVCs recorrentes, quer evidentes, quer silenciosos). Esta recorrência foi demonstrada num estudo envolvendo 40 crianças a receber profilaxia secundária para AVC, no qual sete (18%) manifestaram um novo AVC sintomático e 11 (28%) desenvolveram um AVC silencioso.⁴⁵ Os pacientes a receber profilaxia transfusional que desenvolvem sintomas neurológicos sugestivos de AVC, devem ser avaliados e tratados para a possibilidade de um novo AVC.

5.1.1 Prevenção secundária do AVC silencioso

Recentemente, o estudo *The Silent cerebral Infarct Transfusion* (SIT) procurou verificar a eficácia das transfusões eritrocitárias na prevenção secundária do AVC silencioso. Neste estudo, cerca de 196 crianças e adolescentes com história de AVC silencioso prévio, foram aleatoriamente distribuídas por dois grupos, um observacional e outro no qual recebiam transfusões profiláticas regulares, e acompanhadas durante uma média de 3 anos. Houve significativamente menos AVCs no grupo que recebia transfusões (6 eventos) comparativamente ao grupo observacional (14 eventos).

O AVC silencioso é a causa mais comum de lesão cerebral permanente associada à DF, ocorrendo aproximadamente em 39% dos pacientes em idade pediátrica.⁵⁶ Este facto suscita uma certa controvérsia, uma vez que, por um lado, prevenir as complicações neurológicas associadas aos eventos de AVC silencioso é de elevada importância, no entanto, efectuar profilaxia transfusional a 39% dos pacientes com DF coloca sérias questões logísticas e sujeitaria um grande número de pacientes aos efeitos secundários das transfusões crónicas.

5.1.2 Descontinuação da profilaxia transfusional

Não está estabelecido quando é seguro descontinuar as transfusões no contexto de prevenção secundária do AVC. Vários estudos prospectivos verificaram que a descontinuações dos regimes transfusionais, a curto ou a longo prazo, resultaram numa elevada taxa de recorrência de AVCs.⁴⁸ Wilimas e colegas observaram que a descontinuação das transfusões entre um a dois anos após o AVC levou a um novo episódio em 7 de 10 pacientes, no período de um ano.⁵⁷ Noutro estudo, Wang e colegas reportaram que, em 10 pacientes a receberem transfusões para prevenção secundária durante uma média de 9.5 anos, 5 desenvolveram um AVC dentro de um ano após a descontinuação das mesmas.⁵⁸

Devido à ausência de estudos que demonstrem ser seguro suspender os programas transfusionais após um certo período de tempo, em teoria as transfusões devem ser administradas indefinidamente. Na prática, na ausência evidência ou recomendações sobre quando é seguro cessar a profilaxia transfusional, muitos pediatras/hematologistas optam por suspendê-la na transição para a idade adulta.¹¹ Ainda assim, as crianças que

desenvolvem um AVC, ficam sob profilaxia transfusional durante muitos anos e consequentemente sujeitas às complicações das transfusões crónicas.⁵⁹

5.1.3 Complicações associadas às transfusões crónicas

As transfusões apresentam uma elevada eficácia na prevenção secundária do AVC, no entanto estão associadas a alguns riscos: transmissão de infecções, reacção febril não hemolítica, aloimunização e sobrecarga de ferro.⁴⁶

A desleucocitação e as técnicas de detecção e eliminação de agentes patogénicos dos produtos de sangue reduziram drasticamente a transmissão de doenças infecciosas graves através de transfusão sanguínea, sendo extremamente rara nos países desenvolvidos.⁶⁰ A transmissão de parvovírus B19 assume maior relevância em doentes com DF, uma vez que nestes pode desencadear crise aplástica e anemia aguda grave.⁶¹

A reacção febril não hemolítica é uma complicação particularmente grave em pacientes com DF (a febre é um desencadeador de complicações associadas à DF como as crises vaso-oclusivas). Além disso, pacientes com DF muitas vezes possuem asplenia funcional e o surgimento de febre requer hospitalização e antibioterapia até à exclusão de doença infecciosa bacteriana. Os concentrados eritrocitários administrados a estes pacientes deve ser submetido a desleucocitação, ou seja, filtração dos leucócitos, de modo a diminuir a incidência de reacção febril não hemolítica.⁶²

A aloimunização a antígenos eritrócitários ocorre em cerca de 20 a 25% dos pacientes com DF cronicamente transfundidos.⁶³ Esta é uma complicação problemática, podendo levar a crises vaso-oclusivas e à hemólise.³⁴ A elevada taxa de aloimunização nos EUA e na Europa, em pacientes com DF, provavelmente deve-se à disparidade de fenótipos de antígenos dos doentes com DF e dos dadores de sangue, sendo que os primeiros são maioritariamente de origem africana e os segundos maioritariamente caucasianos. De modo a diminuir o risco de aloimunização, os eritrócitos transfundidos devem ser compatíveis não só nos sistemas ABO, RH (D,C,c,E,e) e Kell, mas igualmente, pelo menos, nos sistemas Kidd, Duffy e MNS, uma vez que há risco aumentado de reacção transfusional.⁶⁰

A hemossiderose é uma consequência grave e inevitável da profilaxia transfusional prolongada, particularmente quando efectuada por meio de transfusões simples. O ferro

deposita-se preferencialmente no fígado e no coração, comprometendo o funcionamento destes órgãos.³⁵ A possibilidade de acumulação de ferro no cérebro está sob investigação.³⁷ A sobrecarga de ferro pode ser quantificada através de biópsia hepática ou RMN. Pode também ser determinada pelo doseamento da ferritina plasmática, no entanto este parâmetro possui baixa especificidade. A terapia com quelantes de ferro é essencial em pacientes sob terapia transfusional crónica simples. Deve ser iniciada quando a quantidade cumulativa de concentrado eritrocitário for superior a 120 mL/kg ou quando o ferro hepático determinado por RMN for superior a 7 mg/g. Fármacos como a deferoxamina e o deferasirox são eficazes no controle da sobrecarga de ferro em crianças e adolescentes com DF.⁶⁰ A sobrecarga de ferro pode ser mitigada pela transfusão-permuta, manual ou automatizada.⁴⁶

Devido às complicações das transfusões crónicas, realizaram-se estudos de modo a determinar a possibilidade de diminuição da periodicidade das mesmas, através do aumento da percentagem alvo de hemoglobina S. Estes estudos demonstraram que, em pacientes que não apresentaram recorrência de AVC após alguns anos em regime transfusional intensivo de modo a manter um nível de hemoglobina S inferior a 30%, é seguro alterar o regime transfusional de modo a manter o nível de hemoglobina S inferior a 50%, requerendo assim menos transfusões.^{44,46}

5.1.4 Transfusão simples vs transfusão-permuta

Os regimes transfusionais podem ser efectuados através de técnicas de transfusão simples ou de permuta, manual ou automatizada.

A transfusão simples consiste na infusão de concentrados de eritrócitos, sem a remoção do sangue do paciente. A transfusão-permuta envolve a remoção do sangue do paciente, permitindo a remoção de células falciformes e transfusão de eritrócitos normais exógenos. A transfusão-permuta automatizada (eritrocitaferese) é efectuada com recurso a equipamentos para separação de células sanguíneas por centrifugação, envolvendo um circuito extracorporal.⁶⁰

A transfusão simples, apesar de ser uma técnica universalmente disponível pela sua simplicidade, permite apenas uma redução pouco significativa da percentagem de hemoglobina S por cada transfusão. Além disso está associada a alguns riscos. No

período pós-transfusional pode causar aumento súbito da viscosidade sanguínea devido à concomitância de grande quantidade de células falciformes e índice elevado de hematócrito. O aumento da viscosidade pode levar à diminuição do fluxo sanguíneo, aumento do risco de interação entre o eritrócito e o endotélio e favorece a desoxigenação e falciformação. A longo prazo leva à sobrecarga de ferro. A transfusão-permuta permite alcançar níveis de hemoglobina S inferiores a 30% mais rapidamente, permite uma maior estabilidade no hematócrito e hemoglobina e está associada a um menor risco de sobrecarga hídrica e de ferro.^{11,56} Num estudo retrospectivo que comparou a transfusão simples à permuta na prevenção secundária do AVC em pacientes com DF, constatou-se que a transfusão simples está associada a um risco relativo de recorrência de AVC cinco vezes superior.⁶⁴ Deste modo, a transfusão-permuta é o método recomendado na prevenção secundária do AVC. No entanto esta também está associada a alguns problemas. Há necessidade de mais unidades de sangue e consequentemente maior risco de aloimunização, requer pessoal treinado na realização da técnica e colocação de dois acessos vasculares, devendo um deles ser central. Este último facto pode obrigar à colocação de cateteres de longa duração ou à construção de fistulas arterio-venosas.^{17,65}

Relativamente ao tipo de transfusão-permuta, a eritrocitaferese permite alcançar valores mais baixos de hemoglobina S e deste modo, realizar procedimentos mais espaçados no tempo, que são melhor tolerados no doente com menor peso corporal. Permite também uma maior estabilidade hemodinâmica, provocando menores oscilações na volemia. A desvantagem da eritrocitaferese é apresentar um maior risco de aloimunização resultante da exposição a um maior número de unidades de sangue e o equipamento de eritrocitaferese não está amplamente disponível e implica custos superiores.⁶⁶ Um estudo recente que comparou a transfusão-permuta manual à automatizada na prevenção do AVC em pacientes com DF, concluiu que ambos os métodos são eficazes, bem tolerados, com uma redução média da hemoglobina S em 20% em ambos os métodos.⁶⁷

5.1.4 Alternativa às transfusões

Os problemas associados a um regime transfusional crónico, nomeadamente as possíveis complicações, o elevado consumo de tempo e de recursos, a interferência na

qualidade de vida do paciente e o facto de não prevenir completamente a progressão da vasculopatia cerebral e a recorrência de AVC levaram à investigação de uma alternativa para a prevenção secundária do AVC. A hidroxycarbamida, um medicamento administrado por via oral, com menor custo e mais seguro que as transfusões crónicas e eficaz na prevenção de outras complicações associadas à DF, surgiu como possível alternativa.

5.2 Hidroxycarbamida

Desde 1948 que se relacionou o nível elevado de hemoglobina fetal durante os primeiros meses de vida, à quase inexistência de sintomas nos doentes com DF durante esta fase do desenvolvimento. Observou-se também que um aumento da hemoglobina fetal para apenas 20% permitia uma melhoria sintomática significativa.⁶⁸ Após décadas de investigação infrutífera na procura de um agente capaz de induzir a produção de hemoglobina fetal, surgiu a hidroxycarbamida (HC) na terapêutica da DF, um agente mielossupressor e indutor da hemoglobina fetal que se mostrou eficaz na prevenção de complicações associadas à DF.¹¹

5.2.1 Mecanismo de acção

A HC é um inibidor da enzima ribonucleótido redutase, que converte os ribonucleótidos a desoxirribonucleótidos. Na ausência desoxirribonucleótidos a célula permanece em fase S e eventualmente ocorre morte celular. A HC actua assim como agente citotóxico da fase S. Os progenitores eritroides iniciais têm a capacidade de expressar gama-globina, mas com diferenciação celular, os progenitores tardios deixam de ter esta capacidade. O efeito citotóxico da HC sobre os progenitores tardios desencadeia rápida regeneração eritroide e induz a formação de eritrócitos contendo hemoglobina fetal.⁶⁸ Além disso, a HC provoca uma diminuição da expressão de genes repressores do locus da gama-globulina, como o BCL11A e KLF-1, aumento da expressão dos genes da gama-globina e diminuição da expressão dos genes da beta-globina.⁶⁸

A hemoglobina fetal é composta por duas cadeias alfa e duas cadeias gama ($\alpha_2\gamma_2$). Como a mutação que origina a DF está associada à cadeia beta, esta não afecta a hemoglobina fetal. Com o aumento da expressão da hemoglobina fetal há diminuição dos polímeros de hemoglobina S nos eritrócitos e assim estes têm menor tendência para a falciformação, adesão vascular e hemólise.⁶⁹

A HC possui outros potenciais efeitos benéficos na prevenção de AVC para além do aumento da hemoglobina fetal. Devido ao seu efeito mielossupressor leva à diminuição dos níveis de leucócitos, reticulócitos e plaquetas. Níveis elevados de leucócitos e reticulócitos são um factor de risco para AVC na DF. Além disso provoca uma diminuição de moléculas de adesão eritrocitárias e endoteliais e de inúmeras citocinas inflamatórias. Por outro lado, a HC parece induzir a IL-10, citocina anti-inflamatória. Induz também a produção de óxido nítrico pelos eritrócitos e células endoteliais, contrariando a depleção de óxido nítrico característica da DF.^{10,69}

5.2.2 Recomendação no tratamento da DF em idade pediátrica

Os benefícios clínicos da HC em adultos com DF foram demonstrados no estudo *Multicenter Study for Hydroxyurea* (MSH). Este estudo *double-blinded* de fase III demonstrou que a hidroxycarbamida é eficaz na prevenção de crises álgicas, síndrome tórácico agudo e na redução do número de hospitalizações.⁷⁰ Este estudo levou à aprovação da HC pela FDA no tratamento da DF, sendo actualmente o único fármaco modificador da doença aprovado. Mais tarde, estudos demonstraram igualmente a sua eficácia na prevenção de complicações associadas à DF em crianças. O estudo randomizado Baby Hug que envolveu crianças entre os 9 e 18 meses de idade e estudos observacionais em crianças com mais de 18 meses demonstraram a eficácia da HC na prevenção de crises álgicas, de dactilite, do síndrome torácico agudo, de hospitalizações e demonstraram também que a HC é bem tolerada em crianças, não interferindo no desenvolvimento.^{71,72} A eficácia e a segurança do uso de HC em crianças levaram a que, a partir de 2014, fosse recomendada pela Sociedade Americana de Hematologia e pelo painel de especialistas do *National Heart, Lung, and Blood Institute* a todas as crianças com DF e idade igual ou superior a 9 meses, independentemente da gravidade da doença, com o objectivo de reduzir as complicações associadas à DF.^{73,74}

Apesar da sua relativa segurança, a HC provoca mielosupressão dose-dependente, podendo resultar em leucopénia e trombocitopénia marcadas e por isso estes parâmetros devem ser monitorizados.³⁵

5.2.3 Hidroxicarbamida na prevenção secundária do AVC

De modo a avaliar a eficácia da HC na prevenção secundária do AVC, Ware e colegas analisaram a instituição desta terapêutica a 16 crianças e adolescentes que não toleraram as transfusões eritrocitárias profiláticas. A HC foi iniciada 2 semanas após a última transfusão e associada a flebotomias de modo a reduzir a sobrecarga de ferro. A taxa de recorrência de AVCs foi de 19% aos 22 meses. Apesar de significativamente inferior à taxa de recorrência em controles históricos sem qualquer terapêutica para prevenção secundária, foi muito superior à observada nos pacientes a realizar profilaxia transfusional na mesma instituição (11%). Notavelmente, o AVC ocorreu em média apenas 3 meses após o início da HC.⁷⁵

Os autores do estudo postularam que há necessidade de um período de sobreposição da profilaxia transfusional e HC. O tratamento com HC requer tempo até se atingir a dose máxima tolerada, assim este período de sobreposição permite atingir os efeitos terapêuticos máximos da hidroxicarbamida antes de descontinuar as transfusões. Num estudo posterior, em que as transfusões só foram descontinuadas após ser atingida a dose máxima tolerada de HC e os pacientes seguidos durante 3 anos, verificou-se uma taxa de recorrência de AVC sobreponível à da profilaxia transfusional, sugerindo que a HC é igualmente eficaz na prevenção secundária do AVC em crianças e adolescentes com DF.⁴⁸ Este estudo foi a base para o *Stroke With Transfusions Changing to Hydroxyurea* (SWiTCH), o maior ensaio clínico randomizado até à data a comparar as transfusões à HC na prevenção secundária do AVC. Este estudo pretendia avaliar se a HC associada a flebotomias podia substituir as transfusões crónicas e terapia quelante de ferro, reduzindo a sobrecarga de ferro sem aumentar o risco de um AVC recorrente. 133 crianças e adolescentes com história de AVC a receber profilaxia transfusional foram aleatoriamente distribuídas por dois grupos, um grupo de profilaxia com transfusão e quelantes de ferro e outro com HC e flebotomias. No grupo da HC, as transfusões só foram descontinuadas após se atingir a dose máxima tolerada de HC. O

estudo foi terminado prematuramente devido a uma elevada recorrência de AVC no grupo HC/flebotomia (7 em 67 pacientes), enquanto no grupo transfusional nenhum dos 66 pacientes teve um novo episódio de AVC. Além disso não se verificou diferença na concentração de ferro hepática entre os dois grupos.⁵⁹

Deste modo, as transfusões eritrocitárias associadas a agentes quelantes de ferro permanecem como estratégia recomendada na prevenção secundária de AVC em crianças e adolescentes com DF.⁷³

Numa análise retrospectiva de 10 estudos publicados desde 1995, verificou-se que a taxa de recorrência de AVC em crianças e adolescentes com DF a receber profilaxia com transfusões, HC ou sem qualquer profilaxia foi de 1.9, 3.8 e 29.1 eventos por 100 pacientes-ano respectivamente. Apesar da HC não ser tão eficaz na prevenção secundária do AVC quanto as transfusões eritrocitárias, é uma alternativa muito superior à não instituição de qualquer terapêutica preventiva. Deve ser utilizada como alternativa ao regime transfusional em pacientes que não tolerem ou não aceitem as transfusões ou quando estas não estão disponíveis.⁴¹

Até à data não existem estudos que avaliem o benefício de adicionar a HC à profilaxia transfusional na prevenção secundária de AVC. Esta profilaxia mais agressiva pode justificar-se em pacientes que, apesar de estarem num programa transfusional bem conduzido, apresentem evidência de progressão da vasculopatia cerebral através de exames como doppler transcraniano, RMN ou Angio-RM. Estudos são necessários para confirmar esta hipótese.

6. Prevenção primária

O decréscimo mais acentuado da incidência de uma complicação associada à DF ocorreu com a implementação das estratégias de prevenção primária do AVC. É também uma das mais eficientes estratégias de prevenção de AVC na medicina. Historicamente, as crianças com vasculopatia cerebral e DF eram diagnosticadas quando apresentavam os sintomas clássicos de AVC, muitas vezes ficando com défices neurológicos permanentes. O doppler transcraniano, através da medição da velocimetria da circulação intracraniana, permite identificar as crianças e adolescentes em alto risco para um evento de AVC. A implementação de profilaxia com transfusões sanguíneas regulares a estas crianças e adolescentes revolucionou a incidência do AVC nas crianças e adolescentes com DF. Dados do CSSCD mostram que sem qualquer intervenção preventiva, crianças e adolescentes com DF apresentam uma incidência anual de AVC entre 0.5 a 1%. No entanto, se apresentarem uma velocidade de fluxo sanguíneo, medida nas artérias cerebrais pelo doppler transcraniano, com valores de alto risco, essa incidência sobe para 10-13% ao ano. A implementação de um programa transfusional contínuo a essas crianças e adolescentes levou à redução da incidência em 92%. Isto permitiu a redução da incidência geral de AVC na DF até aos 18 anos de idade de 11% para 1%.

6.1 Estratificação do risco de AVC pelo doppler transcraniano

A macrovasculopatia cerebral em crianças e adolescentes com DF pode ser identificada através da medição da velocidade do fluxo sanguíneo pelo doppler transcraniano (DTC). Velocidades de fluxo sanguíneos anormalmente elevadas em certos segmentos arteriais são altamente preditivas de risco de AVC. É actualmente o único método amplamente usado na detecção precoce e estratificação do risco de AVC em crianças e adolescentes com DF.¹²

O DTC é um exame não invasivo, seguro, de baixo custo, reproduzível e amplamente disponível, tornando-o numa excelente ferramenta de rastreio.^{14,35} A Angio-RMN é um exame de maior custo, demorado e pode requerer sedação das

crianças. Além disso, em alguns casos o DTC permite identificar um elevado risco de AVC antes do aparecimento de qualquer anormalidade na Angio-RM.¹⁴

O DTC determina o risco de AVC através da medição da média de velocidade máxima em função do tempo (TAMMV, do inglês “time-average mean of maximum velocity”) do fluxo sanguíneo no segmento distal da artéria carótida interna (ACI) e na artéria cerebral média (ACM).⁶⁰ Para acessar estes segmentos o DTC utiliza áreas específicas da calote craniana que apresentam menor espessura ou forâmens naturais, denominadas de janelas acústicas (transtemporal, transorbital e suboccipital).³⁶

A velocidade do fluxo sanguíneo nestes segmentos arteriais geralmente está elevada em crianças e adolescentes com DF devido à anemia e ao aumento do fluxo sanguíneo cerebral. No entanto, um aumento mais significativo acontece quando há estenose do vaso, sendo que a velocidade do fluxo é inversamente proporcional ao diâmetro do vaso. O DTC permite assim detectar vasculopatia cerebral e consequentemente elevado risco de AVC através da identificação de estenose arterial e/ou aumento substancial do fluxo sanguíneo cerebral.³¹ Um aumento focal e unilateral da velocidade sugere estenose arterial enquanto que um aumento bilateral ou generalizado pode significar estenose arterial, aumento do fluxo sanguíneo ou ambos.⁷⁶ O DTC apresenta uma sensibilidade de 90% e uma especificidade de 100% na detecção de estreitamento do lúmen arterial superior a 50% na porção terminal da ACI e na ACM.¹⁴

Em crianças saudáveis, a velocidade do fluxo nestes segmentos é em média 80 cm/s. Nas crianças com DF esse valor é de aproximadamente 130 cm/s, aumentando para valores superiores a 200 cm/s quando há uma estenose marcada do vaso.³¹

6.1.1 Evidência científica

O potencial benefício do doppler transcraniano na determinação do risco de AVC em crianças e adolescentes com DF foi primeiramente demonstrado por Adam e colegas. Num estudo envolvendo 190 crianças e adolescentes acompanhadas durante uma média de 2.5 anos, constatou-se que a velocidade do fluxo sanguíneo na porção distal da ACI e na ACM estava fortemente correlacionado com um risco aumentado de AVC e com estenose destes segmentos comprovado por angiografia. Ocorreram 7

eventos de AVC, 6 dos quais em crianças com velocidades, medidas pelo DTC, superiores a 170 cm/s.³⁶ Num estudo posterior, 315 crianças adolescentes com DF foram acompanhadas durante uma média de 5 anos. Verificou-se uma incidência de AVC de 2% nas crianças que apresentavam uma velocidade determinada pelo DTC inferior a 170 cm/s, 7% quando essa velocidade estava entre 170 e 200 cm/s e 40% quando a velocidade era superior a 200 cm/s.⁷⁷ Estes estudos foram o ponto de partida para o “*Stroke Prevention Trial in Sickle Cell Disease*” (STOP-1), o maior estudo prospectivo sobre a aplicação do DTC na prevenção primária do AVC em crianças e adolescentes com DF que pretendia verificar a eficácia de um regime transfusional regular em crianças com uma velocidade medida por DTC superior a 200 cm/s.⁷⁸ Seguiu-se o estudo STOP-2 com o objectivo de avaliar a segurança da descontinuação desse programa transfusional. No estudo STOP-1 e STOP-2 ocorreram 20 eventos de AVC e em todos estes casos, a última avaliação da velocidade do fluxo sanguíneo pelo DTC era superior a 200 cm/s.^{78,79}

6.1.2 Grupos de risco definidos pelo doppler transcraniano e recomendações

No estudo STOP-1 foram definidos vários grupos de risco para AVC, consoante a velocidade do fluxo sanguíneo na porção distal da ACI e/ou ACM. Esta classificação ainda se mantém actualmente e é a seguinte:

- Normal ou baixo risco: TAMMV < 170 cm/s;
- Risco condicional baixo: TAMMV entre 170 cm/s e 184 cm/s
- Risco condicional alto: TAMMV entre 185 cm/s e 199 cm/s
- Anormal ou alto risco: TAMMV \geq 200 cm/s
- Inadequado: TAMMV < 70 cm/s ou valores não mensuráveis⁷⁸

Com base em recomendações do *National Heart, Lung, and Blood Institute*, da *American Academy of Pediatrics* e da *American Academy of Neurology*, as crianças e adolescentes com DF com os genótipos HbSS ou HbS/ β^0 talassemia devem ser rastreadas por DTC, entre os 2 e os 16 anos de idade, de modo a determinar a velocidade de fluxo sanguíneo na porção distal da ACI e ACM. O exame deve ser realizado com uma frequência que depende da velocidade mais elevada registada em

qualquer uma das artérias. Crianças com um exame de baixo risco devem repeti-lo anualmente, um exame de risco condicional baixo deve ser repetido entre três a seis meses, um exame de risco condicional alto deve ser repetido entre um a três meses e um exame de alto risco deve ser repetido dentro de uma a duas semanas. Se uma criança apresentar dois exames consecutivos de alto risco, no período entre uma a duas semanas, demonstrando uma velocidade de fluxo persistentemente elevada (≥ 200 cm/sec), deve ser iniciado um programa de profilaxia transfusional crónico.⁸⁰⁻⁸²

Um estudo demonstrou que, velocidade de fluxo sanguíneo na artéria cerebral anterior (ACA) superiores a 170 cm/s estão associadas a um risco muito elevado de AVC, independentemente das velocidades na ACI e ACM. Em crianças saudáveis as velocidades de fluxo na ACA são cerca de 10 a 30% mais baixas quando comparadas com as velocidades da ACM e ACI. Isto explica porque valores mais baixos na ACA estão associados a um maior risco. Assim, uma medição do fluxo sanguíneo na ACA superior a 170 cm/s deve ser considerada de alto risco.⁸³

Valores baixos de velocidade de fluxo sanguíneo (inferiores a 70 cm/s) podem também ser indicativos de risco de AVC. A velocidade do fluxo sanguíneo diminui significativamente quando uma artéria está quase ocluída e na porção arterial logo após uma estenose. Estes valores podem assim reflectir uma estenose arterial grave. No estudo SWiTCH verificou-se que pacientes com velocidades de DTC baixas (entre 50 e 70 cm/s) apresentavam taxas mais elevadas de estenose arterial do que os pacientes com velocidades normais. Nestes pacientes deve-se suspeitar de doença de Moyamoya e deve ser feita avaliação complementar de vasculopatia cerebral e risco de AVC, no entanto a abordagem indicada não está estabelecida.^{59,60}

De salientar que o rastreio por DTC não está recomendado em pacientes com os génotipos HbSC ou HbS/ β^+ talassemia. Os estudos realizados sobre o uso de DTC na prevenção de AVC englobaram maioritariamente pacientes com os génotipos HbSS e HbS/ β^0 talassemia. Assim não é possível inferir a eficácia do DTC nos outros génotipos.⁷³ Também não é recomendado o rastreio por DTC em crianças com menos de dois anos. Entre as 192 crianças incluídas no estudo Baby Hug, com idades entre 7 e 17 meses, nenhuma apresentou um exame com velocidades de alto risco.⁶⁰ De igual modo, não é recomendado a pacientes com mais de 16 anos. A relação entre a velocidade de fluxo determinada pelo DTC e o risco de AVC parece ser dependente da

idade. Pacientes com idade superior a 16 anos não parecem apresentar um risco aumentado de AVC com medições elevadas no DTC.⁸⁴ Não existem recomendações claras para a determinação do risco de AVC por DTC a partir dos 16 anos.

De realçar também que o exame por DTC não deve ser realizado em situações de doença aguda ou durante uma complicação da doença, como por exemplo crise álgica ou síndrome torácico agudo. Não deve também ser efectuado em situações de febre, doença infecciosa, desidratação, hipoglicémia ou durante uma exacerbação da anemia. Todas estas situações podem aumentar o fluxo sanguíneo cerebral e a velocidade do fluxo. Adicionalmente, não deve ser efectuado nos três meses após uma transfusão sanguínea pois o aumento da concentração de hemoglobina pode condicionar a interpretação da velocidade do fluxo.^{17,35}

Alterações na porção extracraniana da ACI podem também indicar risco aumentado de AVC, mesmo em pacientes sem vasculopatia intracraniana aparente. Recentemente, um estudo envolvendo 435 crianças com DF constatou que velocidades elevadas de fluxo sanguíneo na porção extracraniana da ACI está fortemente associada a estenose arterial. Na mesma coorte, estenose isolada neste segmento arterial estava significativamente e independentemente associado a AVC silencioso em 189 crianças.⁶⁰ Estudos adicionais são necessários.

6.1.3 Limitações do doppler transcraniano

Apesar da evidência que apoia a correlação entre as velocidades de DTC e o risco de AVC, esta técnica é apenas um indicador do risco de AVC e apresenta algumas limitações. O AVC ocorre em cerca de 19% das crianças com DTC normal e existe uma variabilidade intra-individual relativamente grande em que muitos pacientes mudam de grau de risco com frequência.^{77,85} Por outro lado, cerca de 60% dos indivíduos considerados de alto risco pelo DTC não terão AVC e serão submetidos, de acordo com as recomendações actuais, a um regime de transfusão crónica e expostos, de forma desnecessária, aos efeitos adversos dessa profilaxia.⁸⁶ Estima-se que, para evitar a ocorrência de um episódio de AVC, é necessário colocar sete crianças em regime de transfusão crônica.¹⁷ Não há actualmente nenhum outro método para predizer quais as crianças com DTC normal que estão em risco aumentado de AVC e quais as crianças

com DTC de alto risco que não terão AVC e assim, não irão beneficiar de um regime de transfusões crônicas.⁸⁶

São necessárias pesquisas adicionais de modo a identificar outros métodos ou factores de risco que aliados ao DTC possam prever com melhor exactidão o risco de AVC.

Outra limitação é o facto do DTC ser ineficaz em identificar o risco para AVC hemorrágico ou AVC silencioso. No estudo STOP-1, entre 9 crianças que desenvolveram AVC hemorrágico, apenas uma apresentava um DTC de alto risco.⁷⁸ Nos estudos STOP e no estudo CSSCD apenas 5 dos 17 pacientes que desenvolveram AVC silencioso, comprovado por RMN, apresentavam um DTC de alto risco.⁸⁷ Além disso o exame DTC é operador-dependente.⁸⁶

Há também uma baixa adesão ao rastreio por DTC. Um estudo realizado nos EUA mostrou que apenas 42% das crianças DF entre os 2 e 12 anos de idade foram rastreadas por DTC no ano anterior ao estudo.⁸⁸ Um estudo idêntico realizado no Reino Unido mostrou que menos da metade das crianças são rastreadas por DTC.⁸⁹ Esta limitação deve-se à baixa adesão por parte dos doentes e ao facto de muitos serviços não possuírem o programa de rastreio pelo DTC implementado.

6.2 Outros exames na identificação do risco de AVC

A RMN tem sido sugerida como exame de rastreio para eventos de AVC silencioso em crianças e adolescentes com DF. Há cada vez mais evidência que suporta a importância de identificar os eventos de AVC silencioso, devido ao seu impacto nas capacidades neurocognitivas e ao risco aumentado para um evento de AVC sintomático.⁸⁹ Os autores do estudo *The Silent cerebral Infarct Transfusion* (SIT) sugerem que deve ser realizado um exame de RMN sem sedação a todas as crianças com DF por volta dos 6 anos de idade.⁹⁰ No entanto esta não é ainda uma prática comum.³⁵

A Angio-RM da vasculatura cerebral pode ser útil na identificação de vasculopatia cerebral significativa, no entanto não existem critérios claros que indiquem quais pacientes devem realizar este exame como estratégia de prevenção primária nem

evidência que indique como a vasculopatia severa detectada por Angio-RM pode definir o risco de AVC.

Alguns autores recomendam a realização de RMN e Angio-RM em crianças e adolescentes que apresentem exames DTC de risco condicional ou de alto risco e em crianças com défices neurocognitivos significativos. Há também recomendação para realização destes exames periodicamente em crianças e adolescentes que tenham iniciado um programa transfusional, como estratégia de prevenção primária e em crianças e adolescentes com história de AVC silencioso prévio ou de vasculopatia severa detectada por RMN. No entanto a periodicidade da realização dos mesmos não está definida.⁵⁰

Alguns factores de risco laboratoriais, como a baixa concentração de hemoglobina e a reticulocitose, têm sido sugeridos como métodos preditivos de AVC aliados ao rastreio por DTC.⁷ São necessários estudos prospectivos que demonstrem a eficácia desta abordagem.

6.3 Transfusões eritrocitárias

Com o conhecimento da eficácia de um programa transfusional contínuo na prevenção secundária do AVC, postulou-se que as transfusões eritrocitárias também seriam eficazes na prevenção primária, quando implementadas ao grupo de alto risco determinado pelo DTC. Com base nesta premissa, surgiu o estudo “*Stroke Prevention Trial in Sickle Cell Disease*” (STOP-1). Este ensaio clínico controlado e randomizado envolveu 130 crianças e adolescentes com DF HbSS ou HbS/ β^0 talassemia, com idades compreendidas entre os 2 e os 16 anos e um exame DTC de alto risco (TAMMV igual ou superior a 200 cm/s na porção terminal da ACI ou ACM). Estas crianças e adolescentes foram aleatoriamente distribuídas por dois grupos, um grupo observacional e outro no qual recebiam profilaxia transfusional regular de modo a manter os níveis de hemoglobina S inferiores a 30%. O estudo foi terminado prematuramente devido à elevada discrepância de incidência de AVC entre os dois grupos. Verificou-se uma incidência de AVC de 1.6% (1 em 63 pacientes) no grupo sujeito ao programa transfusional e uma incidência de 16% (11 em 67 pacientes) no grupo observacional. Deste modo, constatou-se que uma profilaxia transfusional regular permite uma redução

do risco relativo de AVC em 92%, em crianças e adolescentes com DF e alto risco de AVC determinado pelo DTC.⁷⁸

Outros estudos posteriores confirmaram a eficácia das transfusões eritrocitárias na prevenção do AVC em crianças e adolescentes consideradas de alto risco pelo DTC. Num estudo que se seguiu ao STOP-1, envolvendo 127 crianças e adolescentes com DF, verificou-se uma incidência de 1.3% no grupo transfusional e 10.4% no grupo observacional.⁹¹ Um estudo retrospectivo nos EUA, comparando a era pré e pós a publicação do estudo STOP-1, verificou uma redução em 45% da incidência de admissões hospitalares devido a AVC em crianças e adolescentes com DF.⁹² Outro estudo retrospectivo verificou uma redução da incidência de AVC nestes pacientes, de 0.67 por 100 pacientes-ano para 0.06 por 100 pacientes-ano, comparando o período de oito anos antes da implementação do DTC e transfusões e o período de 8 anos subsequente. Houve assim uma redução da incidência de AVC em 10 vezes.⁹³ Dados recentes de um estudo no *Centre Hospitalier Intercommunal*, França, mostraram que o rastreio por DTC aliado a um programa transfusional regular, permitiram reduzir a incidência de AVC, aos 18 anos de idade, de 11% para 1.9%.⁹⁴

Com base na evidência, um programa transfusional regular é recomendado a crianças e adolescentes com DF com os genótipos HbSS ou HbS/ β^0 talassemia, entre os 2 e 16 anos de idade, que apresentem dois exames de DTC considerados de alto risco ($TAMMV \geq 200$ cm/s), realizados com um intervalo de uma a duas semanas.⁹⁵

O programa transfusional pode também ser apropriado a crianças e adolescentes com velocidades de fluxo sanguíneo, determinadas por DTC, muito baixas (< 70 cm/s), especialmente se os exames de RMN e Angio-RM demonstrarem alterações.⁷³

Tal como na prevenção secundária do AVC, as transfusões devem ser efectuadas de modo a alcançar e manter o nível de hemoglobina S inferior a 30%, a concentração da hemoglobina pré-transfusão a aproximadamente 9 g/dL e a concentração pós-transfusão não superior a 10 g/dL.⁴⁶

Os pacientes que iniciam um programa transfusional devem efectuar periodicamente exames de DTC, RMN e Angio-RM de modo a monitorizar a resposta à profilaxia transfusional. Isto porque, apesar de um programa transfusional adequado, alguns pacientes irão manter velocidades de DTC de alto risco e/ou apresentar progressão da vasculopatia cerebral.⁹⁶ No entanto, não está claro que estratégia

preventiva implementar em pacientes que mantenham velocidades de DTC de alto risco. Uma dupla profilaxia com hidroxycarbamida (HC) associada ao programa transfusional pode ser eficaz na normalização das velocidades de DTC ou evitar a progressão da vasculopatia cerebral.⁹⁷ Pacientes que apresentem progressão da vasculopatia cerebral ou doença de moyamoya, podem beneficiar de cirurgia de revascularização cerebral.⁹⁸ No entanto o benefício deste procedimento cirúrgico não está estabelecido em ensaios clínicos controlados.

6.3.1 Prevenção primária do AVC silencioso

O programa transfusional regular demonstrou também ser eficaz na redução do risco de AVC silencioso. Nos estudos STOP-1, STOP-2 e SIT verificou-se uma incidência significativamente menor de eventos de AVC silencioso nos grupos que receberam profilaxia transfusional.^{78,79,90} No estudo STOP-2, tendo em consideração os 58 pacientes que apresentavam um exame de RMN inicial sem alterações indicativas de AVC silencioso, nenhum das 28 do grupo transfusional desenvolveu um AVC silencioso, enquanto que, no grupo observacional 6 de 30 pacientes (20%) desenvolveram esta complicação.⁷⁹ Apesar do AVC silencioso ocorrer em 39% dos pacientes em idade pediátrica,⁵⁶ não existem recomendações claras quanto à sua prevenção.

6.3.2 Descontinuação da profilaxia transfusional

Tal como na prevenção secundária do AVC, não está estabelecido quando é seguro descontinuar a profilaxia transfusional. No estudo STOP-2 pretendia-se determinar se é seguro descontinuar as transfusões eritrocitárias após um longo período, caso as velocidades de DTC tenham normalizado. Este ensaio clínico randomizado e controlado envolveu 79 crianças e adolescentes que receberam profilaxia transfusional por pelo menos 30 meses e cujas velocidades de fluxo sanguíneo, determinadas por DTC, normalizaram. Estas crianças foram aleatoriamente distribuídas por dois grupos, um grupo que continuou a profilaxia transfusional e outro no qual esta foi descontinuada. Este estudo foi terminado prematuramente devido à elevada discrepância de incidência

de AVC entre os dois grupos e à reversão das velocidades de DTC para valores de alto risco no grupo que descontinuou as transfusões. Entre as 41 crianças do grupo que descontinuou a profilaxia transfusional, 14 (34%) apresentaram reversão dos valores de DTC para valores de alto risco e duas (5%) apresentaram um AVC. No grupo que continuou as transfusões não se verificou qualquer destas ocorrências.⁷⁹

Na ausência de estudos que demonstrem ser seguro suspender os programas transfusionais, em teoria as transfusões devem ser administradas indefinidamente, mesmo quando as velocidades determinadas pelo DTC normalizam.

Os problemas e possíveis complicações associadas a um regime transfusional crónico, já abordados no contexto de prevenção secundária do AVC, levaram à investigação por alternativas eficazes. Tal como na prevenção secundária, a hidroxycarbamida foi investigada como possível alternativa.

6.4 Hidroxycarbamida

A hidroxycarbamida (HC) apresenta várias vantagens em relação às transfusões eritrocitárias crónicas, como o facto de ser de fácil administração, ser eficaz na prevenção de outras complicações associadas à DF e apresentar um menor risco de efeitos adversos para a maioria dos pacientes, assim como um menor custo.²⁹ No entanto, não deve ser usada como estratégia profilática inicial na prevenção primária do AVC em crianças e adolescentes com DF por vários motivos: não existem ensaios clínicos randomizados sobre a utilização de HC como estratégia de primeira linha na prevenção primária do AVC; é necessário um período, normalmente de vários meses, para que se atinja a dose máxima tolerada e consequentemente a máxima resposta clínica à HC (durante esse período de ajuste da dose pode haver progressão da vasculopatia e o risco de AVC é maior); a resposta à HC é altamente variável entre pacientes e não há forma de prever se um paciente terá ou não uma boa resposta ao fármaco; não está estabelecido o nível de resposta associado a um menor risco de AVC. Assim, a profilaxia transfusional permanece como estratégia de primeira linha na prevenção primária do AVC na DF.^{31,50} No entanto, apesar da HC não ser recomendada como profilaxia inicial, esta é uma alternativa muito superior do que não instituir qualquer terapêutica preventiva, facto demonstrado em vários estudos.^{69,71,72,99} Assim,

deve ser iniciada HC como profilaxia inicial em pacientes que apresentaram complicações graves a transfusões anteriores, quando as transfusões não estão disponíveis ou quando não são aceites pelos pacientes. Além disso, num certo grupo de pacientes sob terapia transfusional profilática, é seguro transitar para uma profilaxia com HC. Este facto foi demonstrado no estudo “*TCD With Transfusions Changing to Hydroxyurea*” (TWiTCH), do qual resultou a maior evidência até à data do uso da HC na prevenção primária de AVC em crianças com DF.

No ensaio clínico TWiTCH, 121 crianças e adolescentes com DF (sob terapia transfusional para prevenção primária de AVC por um período superior a um ano) foram aleatoriamente distribuídas por dois grupos, um grupo que continuou com a profilaxia transfusional e outro que transitou para profilaxia com HC. No grupo que transitou para HC, as transfusões foram descontinuadas apenas quando se atingiu a dose máxima tolerada de HC e quando tal aconteceu, iniciaram-se flebotomias de modo a controlar a sobrecarga de ferro. No grupo transfusional esse controlo foi efectuado através de agentes quelantes de ferro. No final do estudo, a média da velocidade do fluxo sanguíneo, determinada pelo DTC, foi de 138 cm/s no grupo que transitou para HC e de 143 cm/s no grupo que continuou as transfusões, não ocorrendo eventos de AVC em qualquer um dos grupos. No grupo que transitou para HC houve uma redução significativa da sobrecarga de ferro. Os autores concluíram que a HC pode substituir as transfusões eritrocitárias na prevenção primária do AVC, após um período inicial de profilaxia transfusional, apresentando eficácia semelhante às transfusões nessa circunstância.¹⁰⁰

Num estudo posterior, em que 45 pacientes transitaram de um regime de profilaxia transfusional para profilaxia com HC apenas após normalização da velocidade de DTC, verificou-se reversão para velocidades de DTC de alto risco em 13 pacientes (29%). Concluiu-se que é seguro transitar para um regime de prevenção primária com HC caso os pacientes não possuam estenoses arteriais documentadas por Angio-RM. Após a transição os pacientes devem ser monitorizados por DTC para detectar eventual reversão da velocidade e por Angio-RM para avaliar eventual desenvolvimento de vasculopatia cerebral evidente.¹⁰¹

Sob as premissas de uma profilaxia transfusional inicial e ausência de estenoses arteriais evidentes na Angio-RM, estes estudos demonstraram que é seguro transitar

para uma profilaxia com HC. As actuais recomendações internacionais para prevenção de primária de AVC não contemplam esta transição para HC, no entanto, estes estudos são recentes, sendo que provavelmente as recomendações irão contemplar esta evidência quando forem actualizadas.

7. Conclusões e perspectivas futuras

Pelos riscos significativos de mortalidade e de sequelas graves em doentes com DF, podemos considerar o AVC, como uma complicação permanentemente incapacitante ou terminal desta doença. Considerá-lo desta forma implica enaltecer a importância da sua prevenção. Dado o desfasamento entre a medicina clínica e a medicina de investigação no que diz respeito ao AVC na DF, existe escassa disponibilidade de estratégias preditivas e preventivas eficazes. A intensa investigação nas últimas décadas permitiu compreender melhor a fisiopatologia complexa do AVC na DF, identificando vários mecanismos envolvidos (como adesão vascular, inflamação, coagulação e depleção de óxido nítrico). No entanto, não existem muitos estudos clínicos especificamente dirigidos aos mecanismos fisiopatológicos identificados.

O doppler transcraniano revolucionou a prevenção do AVC na DF, sendo um instrumento indispensável para identificar o risco de AVC em idade pediátrica. No entanto, apesar da sua enorme importância e de recomendações claras para o rastreio de pacientes com DCF em idade pediátrica, a sua implementação tem sido difícil. Além disso, este constitui o único método validado, actualmente utilizado na estratificação do risco de AVC destes pacientes. São necessários mais instrumentos que possam avaliar com precisão esse risco. Foram identificados vários factores de risco para o AVC na DF, como a baixa concentração de hemoglobina total e elevada de leucócitos durante a fase estável da doença, a hipertensão arterial sistólica, o nível elevado de LDH e a reticulocitose durante os primeiros meses de vida. Nenhum destes factores é actualmente utilizado na estratificação do risco de AVC pela falta de evidência clínica que estabeleça a eficácia destes biomarcadores na predição do AVC. Esses métodos, aliados ao doppler transcraniano, podem ajudar a identificar, com maior exactidão, quais as crianças e adolescentes que estão realmente em risco de um AVC e assim, administrar as terapêuticas preventivas de forma mais acertada.

Considerando a grande variabilidade clínica interindividual, é provável existirem modificadores genéticos importantes envolvidos no risco de AVC. Vários estudos de associação genética têm sido feitos para tentar associar polimorfismos a esta complicação da DF. No entanto, a maioria das associações genéticas é ainda preliminar, sendo necessários estudos de confirmação. No futuro, com os dados de investigação na

área da fisiopatologia, genética e factores de risco, pode ser uma realidade um painel de biomarcadores que defina com grande eficácia o risco individual de AVC.

As transfusões eritrocitárias regulares constituem actualmente a estratégia mais eficaz na prevenção, quer primária, quer secundária do AVC em crianças e adolescentes com DF. No entanto não há evidência de que possam ser descontinuados com segurança e um regime transfusional crónico apresenta diversas complicações associadas. A hidroxycarbamida não se mostrou eficaz na prevenção secundária do AVC nestes pacientes, nem mais eficaz que as transfusões eritrocitárias na prevenção primária. Apesar disso, a hipótese de poder substituir as transfusões eritrocitárias na prevenção primária do AVC, após um período inicial de profilaxia transfusional, é promissora. A hidroxycarbamida está recomendada a todas as crianças com DF e idade igual ou superior a 9 meses, independentemente da gravidade da doença. Esta é uma recomendação recente; se for posta em prática, é possível que, dentro de alguns anos, se verifique uma redução da incidência de AVC em idade pediátrica.

É essencial investigação adicional dirigida à pesquisa de novas terapêuticas de prevenção, desta grave complicação em crianças e adolescentes com DF. Uma terapêutica preventiva ideal será aquela que previne não só o AVC, mas muito antes disso, previne o desenvolvimento de vasculopatia cerebral. Este deverá ser o objectivo primordial da investigação.

8. Agradecimentos

À Dra. Alexandra Dias agradeço pela orientação do trabalho, total apoio, revisão crítica do texto, pelo saber que transmitiu e tempo generosamente dedicado.

Agradeço à Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa pela aprendizagem e pelo culminar de 6 anos de esforço e dedicação à aprendizagem de medicina.

Aos meus pais e a todos os que contribuíram com apoio incondicional, acreditando sempre no meu empenho pessoal.

9. Bibliografia

1. Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell disease. *Lancet*. 2010;376(9757):2018-2031.
2. Bender M, Douthitt Seibel G. *Sickle Cell Disease*.; 1993.
3. Costa FF, Conran N. *Sickle Cell Anemia: From Basic Science to Clinical Practice*. Springer; 2016.
4. Menaa F. Stroke in sickle cell anemia patients: A need for multidisciplinary approaches. *Atherosclerosis*. 2013;229(2):496-503. <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2013.05.006>.
5. Simões AS, Garcia P, Fernandes I, Ventura L, Silva R, Barata D. Anemia de células falciformes e acidente vascular cerebral. Uma história evitável. *Acta Med Port*. 2011;24(4):637-640. <http://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/475>.
6. Ohene-frempong BK, Weiner SJ, Sleeper LA, et al. Cerebrovascular Accidents in Sickle Cell Disease: Rates and Risk Factors. *Blood*. 1998;91:288-295.
7. Hoppe C. Defining stroke risk in children with sickle cell anaemia. *Br J Haematol*. 2004;128(6):751-766.
8. Powars D, Wilson B, Imbus C, Pegelow C, Allen J. The natural history of stroke in sickle cell disease. *Am J Med*. 1978;65(3):461-471.
9. Connes P, Verlhac S. Advances in understanding the pathogenesis of cerebrovascular vasculopathy in sickle cell anaemia. *Br J Haematol*. 2013;161:484-498.
10. Switzer JA, Hess DC, Nichols FT, Adams RJ. Pathophysiology and treatment of stroke in sickle-cell disease : present and future. *Lancet Neurol*. 2006;5(June):501-512.
11. Adams RJ. Stroke Prevention and Treatment in Sickle Cell Disease. *Arch Neurol*. 2001;58:565-568.
12. Sommet J, Alberti C, Couque N, et al. Clinical and haematological risk factors for cerebral macrovasculopathy in a sickle cell disease newborn cohort: a prospective study. *Br J Haematol*. 2016;172:966-977.
13. Kossorotoff M, Brousse V, Grevent D, et al. Cerebral haemorrhagic risk in children with sickle-cell disease. *Dev Med Child Neurol*. 2015;57(2):187-193.
14. Arkuszewski M, Er M, Krejza J. Neuroimaging in assessment of risk of stroke in children with sickle cell disease. *Adv Med Sci*. 2010;55(2):115-129.
15. Bush AM, Borzage MT, Choi S, Lena V, Coates TD, Wood JC. Determinants of resting cerebral blood flow in. *Am J Hematol*. 2016;91(9).
16. Seibert JJ, Donnell RO, Adams RJ. Transcranial Doppler (TCD) screening for stroke prevention in sickle cell anemia: pitfalls in technique variation. *Pediatr Radiol*. 2000;733-738.
17. Jordan LC, Casella JF, Debaun MR. Prospects for primary stroke prevention in children with sickle cell anaemia. *Br J Haematol*. 2012;157:14-25.
18. Meier ER, Byrnes C, Lee YT, et al. Increased Reticulocytosis during Infancy Is Associated with Increased Hospitalizations in Sickle Cell Anemia Patients during the First Three Years of Life. *PLoS One*. 2013;8(8):4-9.
19. Meier ER, Wright EC, Miller JL. Reticulocytosis and anemia are associated with an increased risk of death and stroke in the newborn cohort of the Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *Am J Hematol*. 2014;89(9):904-906.

20. Belisário AR, Sales RR, Toledo NE. Reticulocyte count is the most important predictor of acute cerebral ischemia and high-risk transcranial Doppler in a newborn cohort of 395 children with sickle cell anemia. *Ann Hematol.* 2016;95:1869-1880. doi:10.1007/s00277-016-2789-5.
21. Silva M, Giovani P, Viana MB. High Reticulocyte Count Is an Independent Risk Factor for Cerebrovascular Disease in Children With Sickle Cell Anemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2011;56:116-121.
22. Pegelow CH, Colangelo L, Steinberg M, et al. Natural history of blood pressure in sickle cell disease: risks for stroke and death associated with relative hypertension in sickle cell anemia. *Am J Med.* 1997;102(2):171-177.
23. Lagunju I, Sodeinde O, Brown B, Akinbami F, Adedokun B, Statistics M. Transcranial Doppler Ultrasonography in Children with Sickle Cell Anemia: Clinical and Laboratory Correlates for Elevated Blood. *Wiley Period.* 2014;42(2):89-95.
24. Quinn CT, Variste J, Dowling MM. Haemoglobin oxygen saturation is a determinant of cerebral artery blood flow velocity in children with sickle cell anaemia. *Br J Haematol.* 2009;145:500-505.
25. Strouse J, Hulbert M. Primary Hemorrhagic Stroke in Children With Sickle Cell Disease Is Associated With Recent Transfusion and Use of Corticosteroids. *Pediatrics.* 2006;118(5):1916-1924.
26. Adams RJ, Kutlar A, McKie V, et al. Alpha thalassemia and stroke risk in sickle cell anemia. *Am J Hematol.* 1994;45(4):279-282.
27. Flanagan JM, Sheehan V, Linder H, et al. Genetic mapping and exome sequencing identify 2 mutations associated with stroke protection in pediatric patients with sickle cell anemia. *Blood.* 2013;121(16):3237-3246.
28. Flanagan JM, Frohlich DM, Howard TA, et al. Genetic predictors for stroke in children with sickle cell anemia. *Blood.* 2011;117(24):6681-6685.
29. Ware RE. Optimizing hydroxyurea therapy for sickle cell anemia. *Am Soc Hematol.* 2015;2015:436-443.
30. Fasano RM, Meier ER, Hulbert ML. Cerebral vasculopathy in children with sickle cell anemia. *Blood Cells, Mol Dis.* 2015;54(1):17-25. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bcmd.2014.08.007>.
31. Islam MS, Anoop P. Current concepts in the management of stroke in children with sickle cell disease. *Child's Nerv Syst.* 2011;27(7):1037-1043.
32. Dowling MM, Kirkham FJ. Stroke in sickle cell anaemia is more than stenosis and thrombosis : the role of anaemia and hyperemia in ischaemia. *Br J Haematol.* 2017;176:151-153.
33. Embury SH. The Not-So-Simple Process of Sickle Cell Vasoocclusion. *Microcirculation.* 2004;11:101-113.
34. Verduzco LA, Nathan DG. Sickle cell disease and stroke. *Blood.* 2009;114(25):5117-5126.
35. Mack AK, Thompson AA. Primary and Secondary Stroke Prevention in Children With Sickle Cell Disease. *J Pediatr Heal Care.* 2017;31(2):145-154. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pedhc.2016.06.005>.
36. Adams R, McKie V, Nichols F, et al. The Use of Transcranial Ultrasonography to Predict Stroke in Sickle Cell Disease. *N Engl J Med.* 1992;326:605-610.
37. Zhang X, Li C, Li Q. Magnetic resonance imaging in pediatric sickle cell anemia. *Exp Ther Med.* 2016;12:555-558.
38. Hebbel RP, Osarogiagbon R, Kaul D. The Endothelial Biology of Sickle Cell Disease: Inflammation and a Chronic Vasculopathy. *Microcirculation.* 2004;11:129-151.
39. Adekile A. Risk of cerebral haemorrhage in children with sickle cell disease. *Dev Med Child Neurol.* 2015;57:116-117.

40. Pegelow CH, Adams RJ, Mckie V, et al. Risk of recurrent stroke in patients with sickle cell disease treated with erythrocyte transfusions. *J Pediatr*. 1995;126(6):896-899.
41. Kassim AA, Galadanci NA, Pruthi S, Debaun MR. How I treat and manage strokes in sickle cell disease. *Blood*. 2015;125(22):3401-3411.
42. Mcgann PT, Nero AC, Ware RE. Current Management of Sickle Cell Anemia. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2013;3:1-17.
43. JM L, H H, AS K. A prophylactic transfusion program for children with sickle cell anemia complicated by CNS infarction. *Am J Hematol*. 1976;1:265-273.
44. Aygun B, McMurray MA, Schultz WH, et al. Chronic transfusion practice for children with sickle cell anaemia and stroke. *Br J Haematol*. 2009;146:524-528.
45. Hulbert ML, Mckinstry RC, Lacey JL, et al. Silent cerebral infarcts occur despite regular blood transfusion therapy after first strokes in children with sickle cell disease. *Blood*. 2011;117(3):772-780.
46. Lawrence C, Webb J. Sickle Cell Disease and Stroke: Diagnosis and Management. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2016;16(27):1-10.
47. Dobson SR, Holden KR, Nietert PJ, et al. Moyamoya syndrome in childhood sickle cell disease : a predictive factor for recurrent cerebrovascular events. *Blood*. 2002;99(9):3144-3151.
48. Ware RE, Zimmerman SA, Sylvestre PB, et al. Prevention of secondary stroke and resolution of transfusional iron overload in children with sickle cell anemia using hydroxyurea and phlebotomy. *J Pediatr*. 2004;145(3):346-352.
49. Scothorn DJ, Price C, Schwartz D, et al. Risk of recurrent stroke in children with sickle cell disease receiving blood transfusion therapy for at least five years after initial stroke. *J Pediatr*. 2001;140(3):348-354.
50. Webb J, Kwiatkowski JL. Stroke in patients with sickle cell disease. *Expert Rev Hematol*. 2013;6:301-316.
51. Steinberg MH, Barton F, Castro O. Effect of Hydroxyurea on Mortality and Morbidity in Adult Sickle Cell Anemia. Risks and Benefits Up to 9 Years of Treatment. *JAMA*. 2003;289(13):1645-1651.
52. Sarnaik S, Soorya D, Kim J. Periodic Transfusions for Sickle Cell Anemia and CNS Infarction. *JAMA*. 1979;133(12):1254-1257.
53. Russell M, Goldberg H, Hodson A, et al. Effect of transfusion therapy on arteriographic abnormalities and on recurrence of stroke in sickle cell disease. *Blood*. 1984;63:162-169.
54. Davies SC, Roberts-Harewood M. Blood transfusion in sickle cell disease. *Blood Rev*. 1997;11(2):57-71.
55. Neumayr L, Vichinsky E. Stroke recurrence in adult sickle cell patients: it is time for action! *Transfusion*. 2016;56:1001-1004.
56. Debaun MR, Quirolo K. Chronic transfusion therapy for stroke in sickle cell disease. *J Clin Apher*. 2017:1-3.
57. Wilimas J, Goff JR, Langston JW, Thompson E. Efficacy of transfusion therapy for one to two years in patients with sickle cell disease and cerebrovascular accidents. *J Pediatr*. 1980;96(2):205-208.
58. Wang WC, Kovnar EH, Tonkin IL, et al. High risk of recurrent stroke after discontinuance of five to twelve years of transfusion therapy in patients with sickle cell disease. *J Pediatr*. 1991;118(3):377.
59. Ware RE, Helms RW. Stroke With Transfusions Changing to Hydroxyurea (SWITCH). *Blood*. 2012;119(17):3925-3933.
60. Brousse V, Kossorotoff M, de Montalembert M. How I manage cerebral vasculopathy in children with sickle cell disease. *Br J Haematol*. 2015;170(5):615-625.
61. Goldstein A, Anderson M, Serjeant G. Parvovirus associated aplastic crisis in homozygous sickle cell disease. *Arch Dis Child*. 1987;62(6):585.

62. Bennardello F, Fidone C, Spadola V, et al. The prevention of adverse reactions to transfusions in patients with haemoglobinopathies: a proposed algorithm. *Blood Transfus.* 2013;11(3):377-384.
63. National Heart and Lung and Blood Institute. The Management of Sickle Cell Disease. *Natl Institutes Heal.* 2002;4th ed(02-2117):83-94-160.
64. Hulbert ML, Scothorn DJ, Panepinto JA, et al. Exchange blood transfusion compared with simple transfusion for first overt stroke is associated with a lower risk of subsequent stroke: a retrospective cohort study of 137 children with sickle cell anemia. *J Pediatr.* 2006;149:710-712.
65. Smith-whitley K, Thompson AA. Indications and Complications of Transfusions in Sickle Cell Disease. *Pediatr Blood Cancer.* 2012;59:358-364.
66. Duclos C, Merlin E, Paillard C, et al. Long-term red blood cell exchange in children with sickle cell disease: Manual or automatic? *Transfus Apher Sci.* 2013;48(2):219-222.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.transci.2012.09.002>.
67. Koehl B, Sommet J, Holvoet L, et al. Comparison of automated erythrocytapheresis versus manual exchange transfusion to treat cerebral macrovasculopathy in sickle cell anemia. *Transfusion.* 2016;56:1121-1128.
68. Steinberg MH. Hydroxyurea Treatment for Sickle Cell Disease. *Sci World J.* 2002;2:1706-1728.
69. Hankins JS, Mccarville MB, Rankine-mullings A, et al. Prevention of Conversion to Abnormal TCD With Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia: a Phase III International Randomized Clinical Trial. *Am J Hematol.* 2016;90(12):1099-1105.
70. Charache S, Terrin ML, Moore RD, Dover GJ, Barton FB, Eckert S V. Effect of Hydroxyurea on The Frequency of Painful Crises in Sickle Cell Anemia. *N Engl J Med.* 1995;332(20):1317-1322.
71. Haberman D, Dufour D, Christophe C, et al. Hydroxyurea for sickle cell disease in children and for prevention of cerebrovascular events: the Belgian experience. *Blood.* 2017;105(7):2685-2691.
72. Wang WC, Ware RE, Miller ST, et al. Hydroxycarbamide in very young children with sickle-cell anaemia: a multicentre, randomised, controlled trial (BABY HUG). *Lancet.* 2011;377(9778):1663-1672.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60355-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60355-3).
73. National Institutes of Health. Evidence-Based Management of Sickle Cell Disease: Expert Panel Report, 2014. Disponível em: <http://www.nhlbi.nih.gov/health-pro/guidelines/sickle-cell-disease-guidelines/>. Acessado a 10 de Maio de 2017.
74. Wong TE, Brandow AM, Lim W, Lottenberg R. Update on the use of hydroxyurea therapy in sickle cell disease. *Blood.* 2014;124(26):3850-3858.
75. Ware BRE, Zimmerman SA, Schultz WH. Hydroxyurea as an Alternative to Blood Transfusions for the Prevention of Recurrent Stroke in Children With Sickle Cell Disease. *Blood.* 2017;94(9):3022-3026.
76. Verlhac S, Bernaudin F, Tortrat D, et al. Detection of cerebrovascular disease in patients with sickle cell disease using transcranial Doppler sonography: correlation with MRI, MRA and conventional angiography. *Pediatr Radiol.* 1995;25(1):14-19.
77. Adams R, McKie V, Carl E, et al. Long-term stroke risk in children with sickle cell disease screened with transcranial Doppler. *Ann Neurol.* 1997;42(5):699-704.
78. Adam RJ, McKie VC, Hsu L, et al. Prevention of a First Stroke by Transfusions in Children With Sickle Cell Anemia and Abnormal Results on Transcranial Doppler Ultrasonography. *N Engl J Med.* 1998;339(1):5-11.
79. Adams RJ, Brambilla D. Discontinuing Prophylactic Transfusions Used to Prevent Stroke in Sickle Cell Disease. *N Engl J Med.* 2005;353(26):2769-2778.

80. Yawn BP, Buchanan GR, Afenyi-Annan AN, Ballas SK, Hassell KL, James AH. Management of Sickle Cell Disease Summary of the 2014 Evidence-Based Report by Expert Panel Members. *JAMA*. 2014;312(10):1033-1048.
81. Sloan MA, Alexandrov A V, Tegeler CH, Spencer MP. Assessment: Transcranial Doppler ultrasonography. Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2004;62:1468-1481.
82. Wang CJ, Kavanagh PL, Little AA, Holliman JB, Sprinz PG. Quality-of-Care Indicators for Children With Sickle Cell Disease. *Pediatrics*. 2011;128(3):484-493.
83. Kwiatkowski JL, Granger S, Brambilla DJ, Brown RC, Miller ST, Adams RJ. Elevated blood flow velocity in the anterior cerebral artery and stroke risk in sickle cell disease : extended analysis from the STOP trial. *Br J Haematol*. 2006;134:333-339.
84. Kassim AA, Debaun MR. Sickle Cell Disease, Vasculopathy, and Therapeutics. *Annu Rev Med*. 2013;64:451-466.
85. Adams RJ, Brambilla DJ, Granger S, et al. Stroke and conversion to high risk in children screened with transcranial Doppler ultrasound during the STOP study. *Blood*. 2017;103(10):3689-3695.
86. Behpour AM, Shah PS, Mikulis DJ, Kassner A. Cerebral Blood Flow Abnormalities in Children With Sickle Cell Disease: A Systematic Review. *Pediatr Neurol*. 2013;48(3):188-199.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2012.12.004>.
87. Wang WC, Gallagher DM, Pegelow CH, et al. Multicenter Comparison of Magnetic Resonance Imaging and Transcranial Doppler Ultrasonography in the Evaluation of the Central Nervous System in Children With Sickle Cell Disease. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2000;22(4):335-339.
88. Fullerton HJ, Gardner M, Adams RJ, Lo LC, Johnston SC. Obstacles to primary stroke prevention in children with sickle cell disease. *Neurology*. 2006;67(6):1098-1099.
89. Rees DC, Dick MC, Height SE, et al. A Simple Index Using Age, Hemoglobin, and Aspartate Transaminase Predicts Increased Intracerebral Blood Velocity as Measured by Transcranial Doppler Scanning in Children With Sickle Cell Anemia. *Pediatrics*. 2008;121(6):e1628-e1632.
90. DeBaun MR, Gordon M, McKinstry RC, et al. Controlled Trial of Transfusions for Silent Cerebral Infarcts in Sickle Cell Anemia. *N Engl J Med*. 2014;371(8):699-710.
91. Lee MT, Piomelli S, Granger S, et al. Stroke Prevention Trial in Sickle Cell Anemia (STOP): extended follow-up and final results. *Blood*. 2006;108(3):847-852.
92. McCavit TL, Xuan L, Zhang S, Flores G, Quinn CT. National trends in incidence rates of hospitalization for stroke in children with sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(5):823-827.
93. Enniful-Eghan H, Moore RH, Ichord R, Smith-Whitley K, Kwiatkowski JL. Transcranial Doppler Ultrasonography and Prophylactic Transfusion Program Is Effective in Preventing Overt Stroke in Children with Sickle Cell Disease. *J Pediatr*. 2010;157(3):479-484.
94. Bernaudin F, Verlhac S, Arnaud C, et al. Impact of early transcranial Doppler screening and intensive therapy on cerebral vasculopathy outcome in a newborn sickle cell anemia cohort. *Blood*. 2011;117(4):1130-1140.
95. Roach ES, Golomb MR, Adams R, et al. Management of Stroke in Infants and Children: A Scientific Statement From a Special Writing Group of the American Heart Association Stroke Council and the Council on Cardiovascular Disease in the Young. *Stroke*. 2008;39(9):2644-2691.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18635845>.
96. Sheehan VA, Hansbury EN, Smeltzer MP, Fortner G, McCarville MB, Aygun B. Transcranial doppler velocity and brain MRI/MRA changes in children with sickle cell anemia on chronic transfusions to prevent primary stroke. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(9):1499-1502.

97. Brousse V, Gandhi S, de Montalembert M, et al. Combined blood transfusion and hydroxycarbamide in children with sickle cell anaemia. *Br J Haematol*. 2013;160(2):259-261.
98. Griessenauer CJ, Lebensburger JD, Chua MH, et al. Encephaloduroarteriosynangiosis and encephalomyoarteriosynangiosis for treatment of moyamoya syndrome in pediatric patients with sickle cell disease. *J Neurosurg Pediatr*. 2015;16(1):64-73.
99. Lagunju I, Brown BJ, Sodeinde O. Hydroxyurea lowers transcranial Doppler flow velocities in children with sickle cell anaemia in a Nigerian cohort. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62(9):1587-1591.
100. Ware RE, Davis BR, Schultz WH, et al. Hydroxycarbamide versus chronic transfusion for maintenance of transcranial doppler flow velocities in children with sickle cell anaemia—TCD With Transfusions Changing to Hydroxyurea (TWiTC): a multicentre, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2016;387(10019):661-670.
101. Bernaudin F, Verlhac S, Arnaud C, et al. Long-term treatment follow-up of children with sickle cell disease monitored with abnormal transcranial Doppler velocities. *Blood*. 2016;127(14):1814-1822.